



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546407_0069

Aus der Medizinischen Universitätsklinik
und Poliklinik
der Berufsgenossenschaftlichen Krankenanstalten
"Bergmannsheil" Bochum
Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie
(Leitender Arzt: Professor Dr. B. May)

HDL-Cholesterin-Werte und LDL-HDL-Quotienten
bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit
und bei einem Kontrollkollektiv

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
zur

Erlangung des Doktorgrades der Medizin
einer

Hohen Medizinischen Fakultät
der Ruhr-Universität zu Bochum

vorgelegt von
Gabriele Schmidt

aus Wetter

1982

Dekan: Prof. Dr. med. W. Kozuschek

Referent: Prof. Dr. med. B. May

Korreferent: Prof. Dr. med. J. P. Barmeyer

Tag der mündlichen Prüfung: 24. Januar 1984

A b s t r a c t

SCHMIDT, GABRIELE:

HDL-CHOLESTERIN-WERTE UND LDL-HDL-QUOTIENTEN BEI PATIENTEN MIT KORONARER HERZKRAANKHEIT UND BEI EINEM KONTROLLKOLLEKTIV

In der vorliegenden Studie wurde die Bedeutung verschiedener Risikofaktoren für die koronare Herzkrankheit an 28 männlichen Patienten im Alter von 40 bis 65 Jahren im Vergleich zu einem 29 Personen umfassenden Kontrollkollektiv untersucht.

Bei Patienten mit Koronarsklerose lag dabei ein signifikant kleinerer HDL-Cholesterin-Wert bzw. größerer LDL-HDL-Quotient vor als beim Kontrollkollektiv, wobei dem LDL-HDL-Quotienten wahrscheinlich eine größere Bedeutung zukommt. Weiterhin bestanden positive Korrelationen zwischen dem LDL-HDL-Quotienten und der Anzahl der koronarsklerotisch befallenen Gefäße bzw. dem Koronarskleroseschweregrad jeder einzelnen Koronarie.

Kein Zusammenhang war erkennbar zwischen der Angina-pectoris-Dauer und den Parametern Koronarskleroseschweregrad, LDL-HDL-Quotient und HDL-Cholesterin-Wert.

Ferner wurde keine Verschlechterung der koronaren Herzkrankheit mit steigender Anzahl von Risikofaktoren bzw. bei Auftreten eines bestimmten Risikofaktors festgestellt.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung
2. Material und Methoden
 - 2.1 Patientenkollektive und Untersuchungsablauf
 - 2.2 Untersuchungsmethoden
 - 2.3 Statistische Testverfahren
3. Ergebnisse
 - 3.1 Untersuchungskollektiv und Kontrollgruppe
 - 3.2 Überprüfung der Verteilungen der HDL-Cholesterin-Werte bzw. der LDL-HDL-Quotienten des Untersuchungskollektivs und der Kontrollgruppe auf Normalverteilungseigenschaft
 - 3.3 Darstellung der Verteilungen der LDL-HDL-Werte des Untersuchungskollektivs und der Kontrollgruppe
 - 3.4 Darstellung der Verteilungen der HDL-Cholesterin-Werte des Untersuchungskollektivs und der Kontrollgruppe
 - 3.5 Überprüfung der Verteilung der die Koronarteriosklerose quantifizierenden Punktezahl auf Normalverteilungseigenschaft



- 3.6 Darstellung der Verteilung der Koronararteriosklerose-Punktezah1
- 3.7 Korrelation zwischen den LDL-HDL-Quotienten bzw. den HDL-Cholesterin-Werten und den Koronararteriosklerose-Punktezahlen des Untersuchungskollektivs
- 3.8 Darstellung der Korrelation zwischen LDL-HDL- bzw. HDL-Cholesterin-Werten und den Koronararteriosklerose-Punktezahlen des Untersuchungskollektivs
- 3.9 LDL-HDL-Quotient und koronare Gefäßkrankheit
- 3.10 LDL-HDL-Quotient bzw. HDL-Cholesterin und Ausmaß der Koronararteriosklerose
- 3.11 LDL-HDL-Quotient und Lokalisation der Koronararteriosklerose
- 3.12 Zusammenhang zwischen der Dauer der Angina-pectoris-Beschwerden und dem Ausmaß der Koronararteriosklerose einerseits und den HDL-Cholesterin-Werten bzw. dem LDL-HDL-Quotienten andererseits
- 3.13 Risikofaktoren und Ausmaß der koronaren Herzkrankheit
- 3.14 Risikofaktoren und Ausmaß der HDL-Cholesterin- bzw. LDL-HDL-Quotienten-Veränderung

4. Diskussion

4.1 Methodendiskussion

5. Zusammenfassung

Literaturverzeichnis

Die Koronararteriosklerose wird histologisch durch Ablagerungen von Lipoiden - vorzugsweise Cholesterin - in den Arterienwänden charakterisiert. Seit Jahren ist ein statistisch gesicherter Zusammenhang zwischen der Cholesterin-Konzentration des Blutes und dem Auftreten ischämischer Herzkrankheiten bekannt bzw. wird diskutiert.

Verschiedene epidemiologische Untersuchungen erwiesen die Bedeutung des Cholesterins als Risikofaktor für Arteriosklerose [24]. Danach bestand eine positive Korrelation zwischen der Höhe des Serum-Cholesterins und der Häufigkeit arteriosklerotischer Veränderungen an den Koronararterien. Den Triglyceriden konnte bisher eine ähnlich entscheidende Rolle bei der Pathogenese der koronaren Herzkrankheit nicht nachgewiesen werden [10].

Von besonderer Prägnanz ist auch der sozialmedizinische Aspekt der Atherosklerose. Seit dem zweiten Weltkrieg ist es zu einem epidemieartigen Anstieg kardiovaskulärer Erkrankungen in den Industriestaaten gekommen, an deren Folgen in Deutschland noch immer fast 50 % [51] aller Menschen versterben. Bei den Todesursachen im Rahmen von Herz-Kreislauf-Erkrankungen kommt der Arteriosklerose eine entscheidende Bedeutung zu [51].

Untersuchungen an Patientenkollektiven wiesen auf Risikofaktoren hin, die als Mitverursacher von Herz-Kreislauf-Erkrankungen erkannt wurden. Dazu gehören Nikotinabusus, Hyperlipidämie, Hypertonie (prim. Risikofaktoren) und Diabetes mellitus, Hyperurikämie, Adipositas, genetische Faktoren und Bewegungsmangel (sek. Risikofaktoren).

Auf der Suche nach den pathogenetischen Ursachen der Arteriosklerose gewannen jene Faktoren an Bedeutung, die als atherogen bzw. als anti-atherogen bewertet wurden.

Die in neuerer Zeit verbesserten Methoden zur Bestimmung der Lipoproteine durch Präzipitation[8,23] und Elektrophorese[59] rückten die Lipoproteine und ihre Rolle bei der Entstehung der Arteriosklerose in den Blickpunkt des Interesses.

Schon 1953 zeigte Nikkilä [12,39], daß Patienten mit ischämischen Herzerkrankungen und normalen Plasma-Cholesterin-Konzentrationen signifikant niedrigere HDL-Cholesterin-Werte aufwiesen als Vergleichspersonen ohne koronare Herzkrankheit und ebenfalls normalen Plasma-Cholesterin-Konzentrationen. Diese Beobachtung geriet in Vergessenheit bis 1975 in Untersuchungen von Miller und Miller [32]herausgestellt wurde, daß eine niedrige HDL-Cholesterin-Konzentration die Eliminierung von Cholesterin aus den Arterienwänden verschlechtert und dadurch die Entwicklung der Arteriosklerose begünstigt. Dieser Gedanke gewann weitere Bedeutung durch die Framingham-Studie, in der eine negative Korrelation zwischen der HDL-Cholesterin-Konzentration bzw. eine positive Korrelation zwischen der LDL-Cholesterin-Konzentration und dem Vorliegen einer koronaren Herzkrankheit festgestellt wurde [19].

Ursache des vermehrten Koronarskleroserisikos sollte demnach nicht die Hypercholesterinämie sein, sondern die pathologische Verschiebung im Lipoprotein-Muster[10], wobei LDL-Cholesterin als potenteste atherogene Lipoprotein-Fraktion galt; die atherogene Bedeutung der VLDL wurde als geringer eingestuft und HDL-Cholesterin als anti-atherogene Komponente gewertet.

Bekannt ist, daß die Blutfette im Serum nicht als freies Cholesterin bzw. Triglycerid, sondern als komplexe Lipoprotein-Partikel vorliegen. Die Lipoproteine lassen sich in unterschiedliche Klassen aufteilen. Zu ihrer Charak-

terisierung und Isolierung geeignete Methoden umfassen Salzfällung, Präzipitation durch Antikörper und Polyanionen, Elektrophorese, Ultrazentrifuge und Chromatographie, wobei für die klinische Arbeit besonders Präzipitation und Elektrophorese von Bedeutung sind.

Dabei lassen sich folgende Gruppen unterscheiden: α - (high-density-), β - (low-density-), prä- β - (very-low-density-) -Lipoproteine und Chylomikronen.

Diese verschiedenen Klassen der Lipoproteine setzen sich jeweils aus unterschiedlichen Mengenanteilen von Triglyceriden, Cholesterin, Phospholipiden und Proteinen zusammen. Die charakteristische Zusammensetzung aus den oben genannten Anteilen bzw. die Qualitätsunterschiede in der Proteinstruktur sorgen für das spezifische Verhalten der einzelnen Lipoproteine.

Unter normalen Bedingungen werden ca. 17 % des Cholesterins in der HDL-Fraktion, 70 % in der LDL- und etwa 13 % in der VLDL-Fraktion transportiert [35]. Die Leber ist der Hauptsyntheseort der HDL, welche als Substrat der LCAT (Lecithin-Cholesterin-Acyl-Transferase) gelten, einem Enzym, das für die Veresterung des Plasma-Cholesterins mit HDL-Partikeln verantwortlich ist, wobei LDL Cholesterin jeweils nur an periphere Gewebe abgibt, während HDL Cholesterin in der Peripherie abgeben und aufnehmen kann. So wird nicht-verestertes Cholesterin durch die LCAT an HDL gebunden und aus der Peripherie, z. B. den Gefäßendothelien, zur Leber transportiert, wo es anschließend metabolisiert werden kann. Durch diesen Mechanismus wird verhindert, daß sich überschüssiges, nicht-verestertes Cholesterin in den Arterienwänden anhäuft und zur Bildung von atheromatösen Plaques führt [6, 12].

In Anlehnung an diese Erklärung konnte in In-vitro-Tests nachgewiesen werden, daß bei Anwesenheit von HDL im Inkubationsmedium die Abgabe von Cholesterin aus menschlichen Fibroblasten und aortalen Muskelzellen deutlich erhöht war [53].

Eine alternative Erklärungsmöglichkeit für die anti-atherogene Wirkung von HDL besteht darin, daß HDL und LDL um zelluläre Bindungsstellen konkurrieren. Bei einer relativ hohen HDL-Cholesterin-Konzentration wird LDL-Cholesterin durch HDL-Cholesterin von der Bindungsstelle verdrängt, so daß eine Aufnahme des LDL-Cholesterins durch die Endothelien nicht mehr möglich ist [12,35] .

Der Proteinanteil des HDL besteht im wesentlichen aus zwei Apolipoproteinen (ApoAI und ApoAII) und verschiedenen kleineren Peptiden. ApoAI ist für die Aktivierung der LCAT verantwortlich. ApoAII, das sehr fest an den Lipidanteil des HDL gebunden ist, scheint eine wesentliche Funktion in der Struktur des Lipoprotein-Partikels zu besitzen [6,12] .

Während HDL für die Eliminierung von Cholesterin aus dem Gewebe und dessen Transport in die Leber zur Metabolisierung verantwortlich ist, liegen die Verhältnisse beim LDL umgekehrt. Dieses Lipoprotein gibt Cholesterin an das Gewebe für den Aufbau der Zellmembranen ab. Zusätzlich reguliert zirkulierendes LDL über einen Feedback-Hemmechanismus die zelluläre Cholesterin-Synthese und damit den Cholesterin-Gehalt der Zellen [12] .

Die Lipide der atheromatösen Plaques stammen aus den Plasma-Lipoproteinen, welche von den Gefäßendothelien aufgenommen werden können. VLDL wird in den Endothelzellen durch die Lipoprotein-Lipase zu LDL gespalten [12] , welches in die Muskelzellen des Subintima-Raumes gelangen kann.

Die oben genannten Überlegungen im Hinblick auf eine anti-atherogene Wirkung des HDL-Cholesterins lassen eine therapeutische Erhöhung des HDL in den Bereich des Denkbaren rücken.

Anderen Untersuchungen zufolge bleibt die Schutzfunktionsfunktion des HDL-Cholesterins jedoch unstritten[46], zumal für die Abschätzung des koronaren Risikos nicht die Veränderung eines einzelnen Lipoproteins von Bedeutung ist, sondern die Verschiebung im Lipoproteinemuster [10, 46]hin zu einer abnormen Lipoprotein-Verteilung [61].

In der vorliegenden Untersuchung soll daher unter Berücksichtigung von HDL- und LDL-Cholesterin geprüft werden, ob das LDL-HDL-Verhältnis besser mit dem Ausmaß der Koronararteriosklerose korreliert und insofern eine größere Bedeutung als Risikofaktor besitzt als lediglich ein erniedrigter HDL-Cholesterin-Wert.

Weitere Überlegungen gelten der Frage nach einem Zusammenhang zwischen der Dauer der Angina-pectoris-Symptomatik einerseits und LDL-HDL-Quotienten, HDL-Chol.-Werten und Koronarsklerose andererseits.

Ein letzter Untersuchungsaspekt soll den Risikofaktoren und ihrem Einfluß auf Koronarsklerosegrad, HDL-Chol.-Konzentration und LDL-HDL-Quotienten gewidmet sein.

2. Material und Methoden

2.1 Patientenkollektive und Untersuchungsablauf

Die Daten der vorliegenden Untersuchung stammen von 28 Patienten, die in der Zeit von Mai 1979 bis September 1980 im Berufsgenossenschaftlichen Krankenhaus "Bergmannsheil Bochum" zur Abklärung einer Koronarinsuffizienz koronarangiographiert wurden.

Als Kontrollgruppe dienten 29 Patienten, die nicht koronarangiographiert wurden, bei denen jedoch klinisch und anamnestisch (EKG, Ergometrie) kein Hinweis auf koronare Herzerkrankung vorlag, bzw. Patienten, bei denen funktionelle Herzbeschwerden durch Koronarangiographie abgeklärt werden mußten und freie Koronarien gefunden wurden. Außerdem sollten die Patienten der Kontrollgruppe keine Risikofaktoren für koronare Herzerkrankung aufweisen und von Leber- und Stoffwechselerkrankungen frei sein. Die Forderung "Nichtraucher" wurde auf die Bedingung " < 10 Zig./d" reduziert.

Bei beiden Patientenkollektiven handelte es sich um männliche Personen im Alter von 40 bis 65 Jahren. Gezählt wurde die volle Anzahl der Jahre am Tage der Aufnahme.

Das Ausmaß der Koronararteriosklerose wurde nach dem von Barmeyer vorgeschlagenen Punkteschema [2] festgelegt, welches in Tabelle 1 zu finden ist.

Die Patienten beider Untersuchungskollektive wurden mit Hilfe eines speziell ausgearbeiteten standardisierten Anamnesebogens befragt und anschließend körperlich untersucht. Ferner wurden bei allen Patienten zur weiteren Abklärung des Verdachts auf koronare Herzerkrankung bzw. das Vorliegen von Risikofaktoren ein Elektrokardiogramm, eine Ergometrie und ein oraler Glukose-Belastungstest (OGT) durchgeführt. Der OGT erübrigte sich bei Patienten mit manifestem Diabetes mellitus.

in das Punktesystem gehen folgende Parameter ein: I.Versorgungstyp

II.Lokalisation der Stenose

III.Schweregrad der Stenose (in %)

	I Multiplikationsfaktoren für versch. Versorgungstypen			II Multiplikationsfaktoren für versch. Stenoselokalisat.		III Punktzahl bei ver- Stenosegraden	
	NVT	LVT	RVT			30-59%	1 Punkt
Hauptstamm der li. Coronarart.	7	10	5		4	60-69%	2 Punkt
R.desc.ant.	6	5	4	bis Abgang des R.diagonalis	4	70-79%	4 Punkt
				von Abgang des R.diagonalis bis einschl. des 2. Drittels der Ge- fäßlänge	2	80-99%	5 Punkt
				im letzten Drit- tel der Gefäß- länge	1	> 99%	6 Punkt
				im 1.Drittel des R.diagonalis	2		
R.circumflexus	1	5	1	bis Abgang des 1. größeren Kanten- astes	4		
				von Abgang des 1. größeren Kanten- astes bis einschl. des 2.Drittels der Gefäßlänge und bei LVT des R.desc. post.	2		
				im letzten Drit- tel der Gefäß- länge	1		
				im 1.Drittel des 1.gößeren Kanten- astes	2		
Re.Coronarart.	3	0	5	bis Abgang des R. desc.post.	4		
				von Abgang des R. desc.post. bis Abgang kleinerer Aste auf die Hinter- wand	2		
				im letzten Drit- tel der Gefäß- länge	1		
				im 1.Drittel des R.desc.post.	2		

Durch Multiplikation von I, II, III ergibt sich die Gesamtpunktzahl für eine Stenose.

Durch Addition dieser Punktzahlen der Einzelstenosen erhält man eine Zahl, die ein Maß für den Schweregrad der Coronararterkrankung sein soll.

Tab. 1. Punkteschema zur Quantifizierung der
Koronararteriosklerose [2]

Der Risikofaktor "Adipositas" wurde bei einem Übergewicht von mindestens 10% angenommen. Die "Hypertonie" ergab sich aus dem Verhalten des Blutdrucks bei verschiedenen Messungen nach der Riva-Rocci-Methode während des stationären Aufenthaltes.

Zur Abklärung der Leber-, Nieren- und Stoffwechselfunktion wurden folgende Laborparameter herangezogen:

Gesamtcholesterin, Triglyceride, Glukose, OGT, SGOT, SGPT, γ -GT, CHE, Harnsäure, Harnstoff, Kreatinin und Urinstatus. Denn pathologische Zustände der Leber bzw. der Niere und Stoffwechselerkrankungen können Einfluß auf den HDL-Cholesterin-Wert nehmen.

Die Begutachtung der o. g. Parameter führte entweder zur Annahme oder zum Ausschluß eines Patienten als Kontrollperson.

Die Bestimmung des HDL-Cholesterins erfolgte an Hand zweier verschiedener Methoden:

1) Präzipitationsmethode [8], [23]

Testprinzip:

Durch Zugabe von Phosphorwolframsäure und Magnesiumchlorid zur Probe werden die Chylomikronen, VLDL und LDL präzipitiert. Nach Zentrifugation verbleiben im Überstand HDL, deren Cholesterin-Konzentration enzymatisch nach der Chod-PAP-Methode bestimmt wird.
(Röschlau, P.; Bernt, E.; Grüber, W.; 9th Int. Congr. on Clin. Chemistry, Toronto, 1975, Abstr. No. 1;
Trinder, P.; Ann. clin. Biochem., 6 (24) 1969)

Die Extinktion der Proben wurde mit dem Photometer SP8-100 ultraviolet spectrophotometer bei einer Wellenlänge von 546 nm Hg gemessen.

Im Zusammenhang mit der oben beschriebenen HDL-Cholesterin-Bestimmung wurde im gleichen Arbeitsgang der Gesamt-Cholesterin-Wert nach der Chod-PAP-Methode (s. o.) bestimmt. Das LDL-Cholesterin ließ sich anschließend mit Hilfe der Friedewald-Formel berechnen:

$$\text{LDL-Chol.} = \text{Ges.-Chol.} - \frac{\text{Trigl.}}{5} - \text{HDL-Chol.}$$

Daran anschließend konnte der LDL-HDL-Quotient bestimmt werden.

Die Qualitätskontrolle erfolgte mit dem Testserum "Precilip".

Für alle oben beschriebenen Bestimmungen wurden Reagenzien der Fa. Boehringer Mannheim GmbH Diagnostica verwendet.

2) Serumlipoproteinelektrophorese

Die Bestimmung des HDL- und LDL-Cholesterins erfolgte durch quantitative Lipoproteinelektrophorese mit dem System "Lipidophor" der Firma Immuno Diagnostika GmbH Mannheim nach der Arbeitsvorschrift von Wieland und Seidel [41] . Anschließend erfolgte wiederum die Bestimmung des LDL-HDL-Quotienten.

Zum Versuchsaufbau gehören Agarosestege mit Stanzungen zum Einfüllen der Proben (je 2 pro Steg), ein Agarosemedium zum Mischen mit dem Serum, Elektrophoresepuffer- und Präzipitationslösungen, ein Netzgerät, eine Elektrophoresekammer, ein Betrachtungsgerät und ein Thermoblock zum Schmelzen des Agarosemediums.

Das Serum wird mit dem Agarosemedium zu gleichen Teilen gemischt. Anschließend werden pro Probe 10 µl des Gemisches in die ausgestanzten Startrinnen gefüllt. Nach Erkalten des Gemisches wird es mit erhitzter flüssiger Agarose beschichtet und in der Startrinne zugesiegelt. Anschließend wird der Elektrophoreselauf bei einer durch das Netzgerät festgelegten Spannung gestartet. Nach einer bestimmten Laufzeit wird der mit der Probe kontaminierte Steg mit einer Präzipitationslösung überschichtet. Diese wird nach einer Stunde durch eine andere ersetzt. Nach einer weiteren Stunde kann die Elektrophorese densitometrisch ausgewertet werden. Benutzt wurde das Densitometer 3110 der Labora Mannheim, GmbH für Labortechnik.

Es ist darauf hinzuweisen, daß Normalwerte für HDL-Cholesterin mit standardisierter Methodologie zur Zeit im deutschsprachigen Raum noch nicht existieren. Jedoch stellte Assmann [17] vorläufige Richtwerte für HDL-Cholesterin zusammen. Prognostisch günstig soll demnach ein HDL-Cholesterin-Wert von $> 55 \text{ mg/dl}$ bei Männern bzw. $> 55 \text{ mg/dl}$

bei Frauen sein. Ein Standardrisiko bieten HDL-Cholesterin-Werte von 35 bis 55 mg/dl bzw. 45 bis 65 mg/dl. Als Risikoindikator gelten < 35 mg/dl bzw. < 45 mg/dl.

Im folgenden bedeutet im Zusammenhang mit den HDL-Cholesterin-Werten bzw. den LDL-HDL-Quotienten der

Index "F": HDL-Cholesterin nach der Präzipitationsmethode (Fällung) bestimmt,

LDL-Cholesterin mit Hilfe der Friedewald-Formel errechnet,

Index "E": HDL- und LDL-Cholesterin elektrophoretisch bestimmt.

Bei der statistischen Aufarbeitung des in den Untersuchungen gewonnenen Datenmaterials wurden folgende statistische Tests verwendet:

- 1) U-Test von Wilcoxon, Mann und Whitney
- 2) Kolmogoroff-Smirnoff-Test
- 3) Bravais-Pearson-Korrelationskoeffizient
- 4) χ^2 -Test für Mehrfeldertafeln

zu 1): Der U-Test von Wilcoxon, Mann und Whitney [48] dient dem Vergleich zweier unabhängiger Stichproben. Er ist unabhängig vom Verteilungstyp der beiden Stichproben anwendbar. Getestet wird die Nullhypothese "die beiden Stichproben entstammen einer Grundgesamtheit" gegen die Alternativhypothese "eine der beiden Stichproben weist signifikant höhere bzw. niedrigere Werte auf". Dazu werden die Stichprobenwerte in eine gemeinsame Rangfolge gebracht und aus dieser eine Prüfgröße U berechnet [48, S. 230]. Diese wird dann mit einer von den Stichprobenumfängen und dem festgelegten Signifikanzniveau abhängigen Schranke $\hat{U}$ verglichen. Ist U kleiner als $\hat{U}$, so wird die Nullhypothese verworfen. Dieses war in allen vorgenommenen Anwendungen des Tests der Fall.

zu 2): Der Test von Kolmogoroff und Smirnoff [48, S. 256] prüft die Anpassung einer beobachteten an eine theoretisch erwartete Verteilung, im vorliegenden Fall stets die Normalverteilung. Getestet wird die Nullhypothese "die Stichprobe ist normalverteilt" gegen die Alternativhypothese "die Stichprobe ist nicht normalverteilt". Für die

Anpassung an eine Normalverteilung werden der Mittelwert und die Varianz aus den Stichprobenwerten geschätzt. Dann wird eine Prüfgröße D, die den "Abstand" der hypothetischen Normalverteilung von der gegebenen Verteilung mißt, mit einer vom Stichprobenumfang und vereinbarten Signifikanzniveau abhängigen Schranke für D verglichen. Wird diese Schranke von D überschritten, so unterscheiden sich beide Verteilungen signifikant, d. h. es liegt keine Normalverteilung vor. Im anderen Fall kann die Nullhypothese auf dem festgelegten Signifikanzniveau nicht abgelehnt werden.

zu 3): Der Korrelationskoeffizient r von Bravais und Pearson [48, S. 315] prüft den linearen Zusammenhang zweier Zufallsvariablen x und y anhand der Werte einer Stichprobe. Getestet wird die Nullhypothese "keine Korrelation" gegen die Alternativhypothese "positive bzw. negative Korrelation".

Ist n der Stichprobenumfang, sind $x_1, \dots, x_n$ bzw. $y_1, \dots, y_n$ die gegebenen Stichprobenwerte von x bzw. y und ist $\bar{x}$ bzw. $\bar{y}$ der jeweilige Mittelwert, so errechnet sich r zu

$$r = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2 \sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2}}$$

Die Werte von r liegen dabei zwischen -1 und $+1$.

Überschreitet r eine vom vereinbarten Signifikanzniveau abhängige Schranke, so wird die Nullhypothese abgelehnt, d. h. es liegt ein linearer Zusammenhang vor. Gleichzeitig gibt r dann ein Maß für den Grad der vorhandenen Korrelation an. Ist r nahe bei $+1$ bzw. -1 , so ist der Zusammenhang stark positiv bzw. negativ; ist r nahe 0 , so liegt kein Zusammenhang vor.

zu 4): Der χ^2 -Test [48, S. 366] dient der Auswertung von Mehrfeldertafeln.

Sind in der Mehrfeldertafel die Werte zweier in einer Stichprobe untersuchten Merkmale tabelliert, so testet der χ^2 -Test die Hypothese "Unabhängigkeit der Merkmale"; es wird also geprüft, ob die Verteilung eines Merkmals unabhängig von der des anderen Merkmals ist.

Sind dagegen in der Mehrfeldertafel die Werte von mehreren Stichproben zu einem Merkmal aufgeführt - d. h. in verschiedenen Zeilen verschiedene Stichproben -, so prüft der χ^2 -Test die Stichproben auf "Homogenität".

In beiden Fällen wird der Mehrfeldertafel eine Testgröße χ^2 zugeordnet, die mit einer von der Größe der Mehrfeldertafel - d. h. der Anzahl der Freiheitsgrade - und dem vereinbarten Signifikanzniveau abhängigen Schranke verglichen wird. Überschreitet χ^2 diese Schranke, so wird die Nullhypothese "Unabhängigkeit" bzw. "Homogenität" verworfen, andernfalls also nicht.

3. Ergebnisse

3.1 Untersuchungskollektiv und Kontrollgruppe

Die erste Überlegung galt der Frage, ob die HDL-Cholesterin-Werte bzw. die LDL-HDL-Quotienten (jeweils für Präzipitationsmethode und Elektrophorese) der beiden Patientenkollektive aus unterschiedlichen Grundgesamtheiten stammen. Dies wurde mit Hilfe des U-Testes von Wilcoxon, Mann und Whitney [48] überprüft. Die Nullhypothese

"die Stichproben entstammen einer Grundgesamtheit"

wurde dabei abgelehnt ($p < 0,01$). Daraus folgt, daß zwischen den HDL-Cholesterin-Werten bzw. den LDL-HDL-Quotienten des Untersuchungskollektivs und der Kontrollgruppe ein signifikanter Unterschied besteht, bzw. daß die untersuchten Parameter tatsächlich aus zwei verschiedenen Grundgesamtheiten stammen. Die HDL-Cholesterin-Werte der Patienten mit Koronararteriosklerose lagen signifikant unter den entsprechenden Werten der Kontrollgruppe, während sich bei den LDL-HDL-Quotienten eine umgekehrte Beziehung ergab. Hier erwiesen sich die Quotienten der Untersuchungsgruppe signifikant höher als diejenigen der Patienten ohne Koronararteriosklerose (s. Tab. 2).

Die nachfolgende Tabelle zeigt die in der Untersuchung erzielten Mittelwerte für HDL-Cholesterin und LDL/HDL (mit Hilfe der Präzipitationsmethode bzw. Elektrophorese ermittelt) und veranschaulicht noch einmal den signifikanten Unterschied der ermittelten Werte bei beiden Untersuchungskollektiven.

Die Mittelwerte beider Patientengruppen liegen für beide Untersuchungsmethoden über (LDL/HDL) bzw. unter (HDL) den in anderen Studien erhaltenen Werten.

Mittel- werte	HDL _F mg/dl	HDL _E mg/dl	LDL/HDL _F	LDL/HDL _E
Pat. m. Koronar- sklerose	25,6	26,2	6,78	6,50
Kontroll- gruppe	37,0	33,3	4,28	4,16

Tab. 2. Mittelwerte für HDL-Cholesterin_{F+E} bzw. LDL/HDL_{F+E} des Untersuchungskollektivs und der Kontrollgruppe

3.2. Überprüfung der Verteilungen der HDL-Cholesterin-Werte bzw. der LDL-HDL-Quotienten des Untersuchungskollektivs und der Kontrollgruppe auf Normalverteilungseigenschaft

Sämtliche Verteilungen der HDL-Cholesterin-Werte bzw. der LDL-HDL-Quotienten beider Patientenkollektive wurden mit Hilfe des Kolmogoroff-Smirnoff-Tests [48] auf ihre Normalverteilungseigenschaft hin überprüft. Dabei wurde jeweils die Nullhypothese

"die Stichprobe ist normalverteilt"

getestet. In den folgenden Fällen konnte die Normalverteilungshypothese angenommen werden ($p < 0,05$):

- 1) HDL-Cholesterin-Verteilung (Elektrophorese) der Patienten mit Koronararteriosklerose
- 2) HDL-Cholesterin-Verteilung (Elektrophorese) der Kontrollgruppe
- 3) LDL-HDL-Verteilung (Elektrophorese) der Patienten mit Koronararteriosklerose
- 4) LDL-HDL-Verteilung (Präzipitationsmethode) der Kontrollgruppe

Nicht angenommen wurde die Nullhypothese bei folgenden Verteilungen:

- 1) HDL-Cholesterin-Verteilung (Präzipitationsmethode) der Patienten mit Koronararteriosklerose
- 2) HDL-Cholesterin-Verteilung (Präzipitationsmethode) der Kontrollgruppe
- 3) LDL-HDL-Verteilung (Präzipitationsmethode) der Patienten mit Koronararteriosklerose
- 4) LDL-HDL-Verteilung (Elektrophorese) der Kontrollgruppe

3.3 Darstellung der Verteilungen der LDL-HDL-Werte des Untersuchungskollektivs und der Kontrollgruppe

Im folgenden werden die tabellierten Daten, die Histogramme und die Summenhäufigkeitskurven der LDL-HDL-Verteilungen des 28 Patienten umfassenden Untersuchungskollektivs und der 29 Patienten umfassenden Kontrollgruppe dargestellt, unterteilt nach LDL-HDL, bestimmt mit der Präzipitationsmethode bzw. der Friedewald-Formel, und LDL-HDL, elektrophoretisch gemessen.

Zunächst werden die Ergebnisse der Patienten mit Koronararteriosklerose aufgezeigt in der Reihenfolge 1) Präzipitationsmethode, 2) Elektrophorese.

Tabelle 3 gibt einen Überblick über die Verteilung der absoluten, prozentualen und kumulierten Häufigkeiten von 28 Patienten des Untersuchungskollektivs auf bestimmte Gruppen von LDL-HDL-Werten (HDL-Cholesterin mit der Präzipitationsmethode bestimmt). Die graphische Darstellung der Werte findet sich in den Abbildungen 1 und 2.

LDL-HDL-Gruppen	absolute Häufigkeit	prozentuale Häufigkeit	kumulierte Häufigkeiten	
			absolut	prozentual
3,0 - 4,6	4	14,3	4	14,3
4,6 - 6,0	6	21,4	10	35,7
6,0 - 7,2	4	14,3	14	50,0
7,2 - 8,3	7	25,0	21	75,0
8,3 - 9,5	6	21,4	27	96,4
9,5 - 10	1	3,6	28	100,0

Tab. 3. Absolute, prozentuale und kumulierte Häufigkeiten von 28 Patienten mit Koronararteriosklerose bezogen auf LDL-HDL-Intervalle (Präzipitationsmethode)

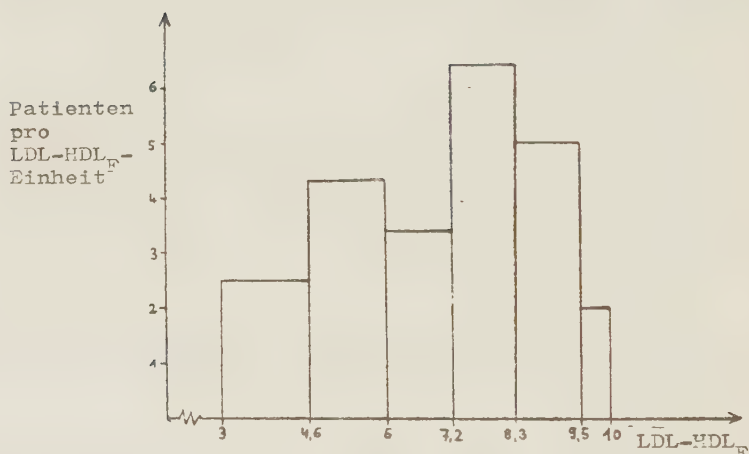


Abb. 1. Histogramm LDL-HDL_F des Untersuchungskollektiv (Präzipitationsmethode)

Abbildung 1 stellt die Häufigkeitsverteilung der 28 Patienten mit Koronararteriosklerose bezogen auf LDL-HDL-Intervalle dar.

Durch die Fläche des über dem LDL-HDL-Intervall gezeichneten Rechtecks wird graphisch die Anzahl der zu diesem Intervall gehörenden Patienten repräsentiert. Eine Häufung liegt in der Gruppe LDL-HDL = 7,2 - 8,3 vor. Insgesamt erstreckt sich die Verteilung auf den weiten Bereich von LDL-HDL = 3 bis 10 hin.

Laut Kolmogoroff-Smirnoff-Test findet sich bei dieser Verteilung kein Normalverteilungstyp.

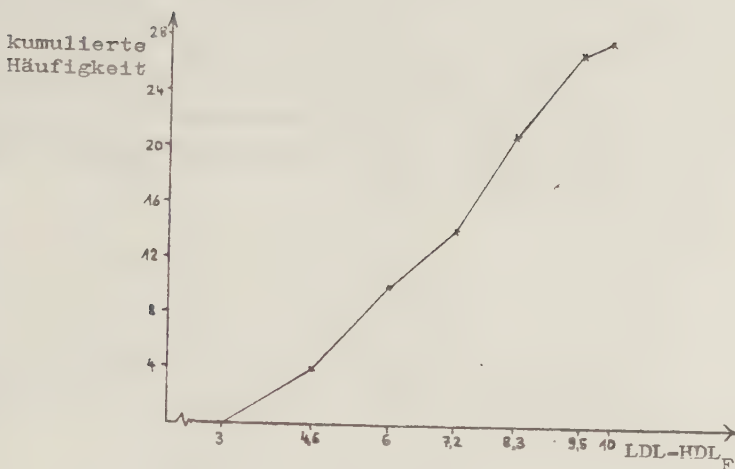


Abb. 2. Summenhäufigkeitskurve LDL-HDL_F von 28 Patienten des Untersuchungskollektivs (Präzipitationsmethode)

Abbildung 2 zeigt die zur Abbildung 1 gehörige Summenhäufigkeitskurve. Auf der Ordinate finden sich die kumulierten Häufigkeiten der Patientenzahlen, auf der Abszisse die LDL-HDL-Werte.

Diese Graphik gestattet es, zu einem gegebenen Quotienten die Anzahl der Patienten anzugeben, die diesen oder einen kleineren Quotienten aufweisen.

In Tabelle 4 finden sich Angaben über absolute, prozentuale und kumulierte Häufigkeiten der 28 an Koronararteriosklerose erkrankten Patienten in Abhängigkeit von bestimmten LDL-HDL-Intervallen. HDL- und LDL-Cholesterin-Werte wurden elektrophoretisch ermittelt.

Die Abbildungen 3 und 4 zeigen die zu dieser Tabelle gehörenden Graphiken.

LDL-HDL- Intervalle	absolute Häufigkeit	prozentuale Häufigkeit	kumulierte Häufigkeiten	
			absolut	prozentual
2,9 - 3,8	1	3,6	1	3,6
3,8 - 5,3	6	21,4	7	25,0
5,3 - 6,2	5	17,9	12	42,9
6,2 - 7,0	7	25,0	19	67,9
7,0 - 8,1	5	17,9	24	85,7
8,1 - 10	4	14,3	28	100,0

Tab. 4. Absolute, prozentuale und kumulierte Häufigkeiten von 28 Patienten mit Koronararteriosklerose bezogen auf LDL-HDL-Intervalle (Elektrophorese)

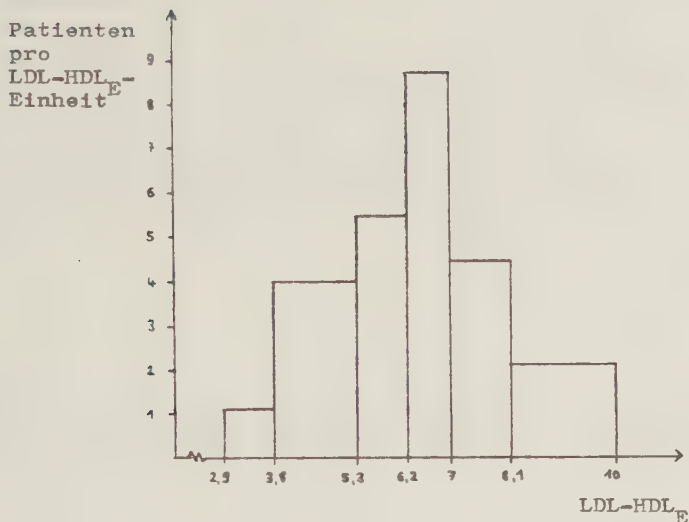


Abb. 3. Histogramm LDL-HDL_E des
Untersuchungskollektivs
(Elektrophorese)

Abbildung 3 zeigt die Häufigkeitsverteilung der 28 Patienten mit Koronararteriosklerose bezogen auf LDL-HDL-Gruppen. LDL- und HDL-Cholesterin wurden elektrophoretisch ermittelt.

Die Fläche des Rechtecks über den einzelnen Intervallen stellt die Anzahl der zu diesem Intervall gehörenden Patienten dar.

Das Histogramm läßt eine Normalverteilung vermuten, was im Test bestätigt werden konnte,

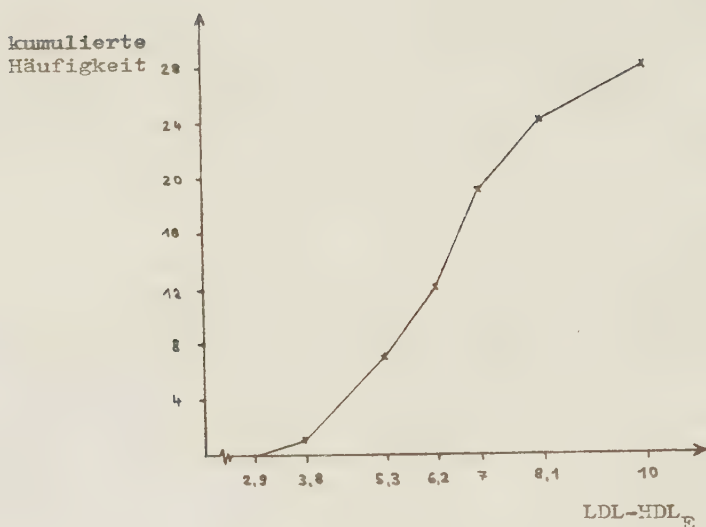


Abb. 4. Summenhäufigkeitskurve für LDL-HDL_E des Untersuchungskollektivs (Elektrophorese)

In der Abbildung 4 ist die Summenhäufigkeitskurve von 28 Patienten des Untersuchungskollektivs in Bezug auf LDL-HDL-Werte dargestellt (LDL- und HDL-Cholesterin wiederum elektrophoretisch bestimmt). Auf der Ordinate findet sich die kumulierte Anzahl der Patienten, auf der Abszisse LDL-HDL_E.

Im folgenden werden die Ergebnisse der LDL-HDL-Verteilung bei der Kontrollgruppe zunächst für die Präzipitationsmethode, danach für die Elektrophorese dargestellt.

Tabelle 5 zeigt die zahlenmäßige Verteilung (absolute, prozentuale und kumulierte Häufigkeiten) von 29 Patienten der Kontrollgruppe auf disjunkte LDL-HDL-Gruppen.

HDL-Cholesterin wurde mit Hilfe der Präzipitationsmethode bestimmt, LDL-Cholesterin mit der Friedewald-Formel errechnet.

LDL-HDL-Gruppen	absolute Häufigkeit	prozentuale Häufigkeit	kumulierte Häufigkeiten	
			absolut	prozentual
1,0 - 1,8	1	3,4	1	3,4
1,8 - 2,8	5	17,2	6	20,7
2,8 - 3,8	6	20,7	12	41,4
3,8 - 4,6	8	27,6	20	69,0
4,6 - 5,6	4	13,8	24	82,8
5,6 - 6,8	3	10,3	27	93,1
6,8 - 10	2	6,9	29	100,0

Tab. 5. Absolute, prozentuale und kumulierte Häufigkeitsverteilung von 29 Patienten der Kontrollgruppe auf LDL-HDL-Gruppen (Präzipitationsmethode)

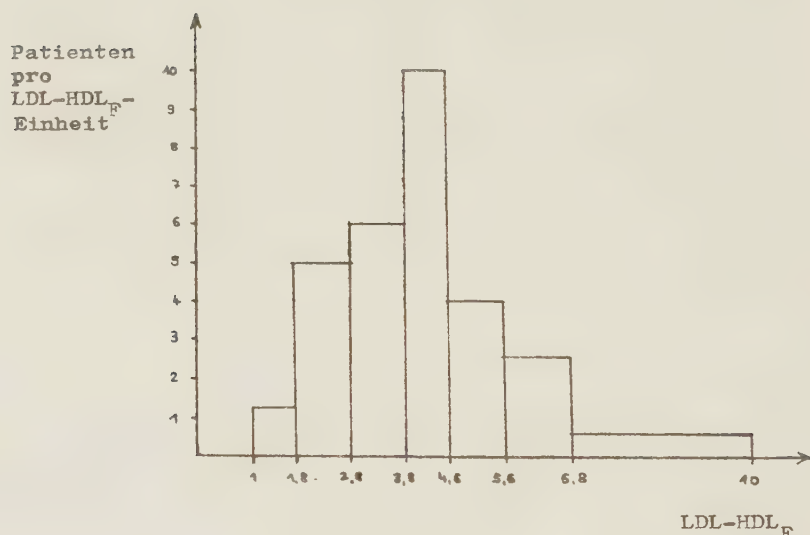


Abb. 5. Histogramm LDL-HDL_F der Kontrollgruppe
(Präzipitationsmethode)

In Abbildung 5 findet man das Histogramm von 29 Patienten der Kontrollgruppe bezogen auf LDL-HDL -Gruppen. HDL-Cholesterin wurde mit Hilfe der Präzipitationsmethode bestimmt, LDL-Cholesterin mit der Friedewald-Formel errechnet.

Schon die graphische Darstellung legt die Vermutung einer Normalverteilung des Merkmals LDL-HDL in dieser Patientengruppe nahe. Dies konnte im Test bestätigt werden.

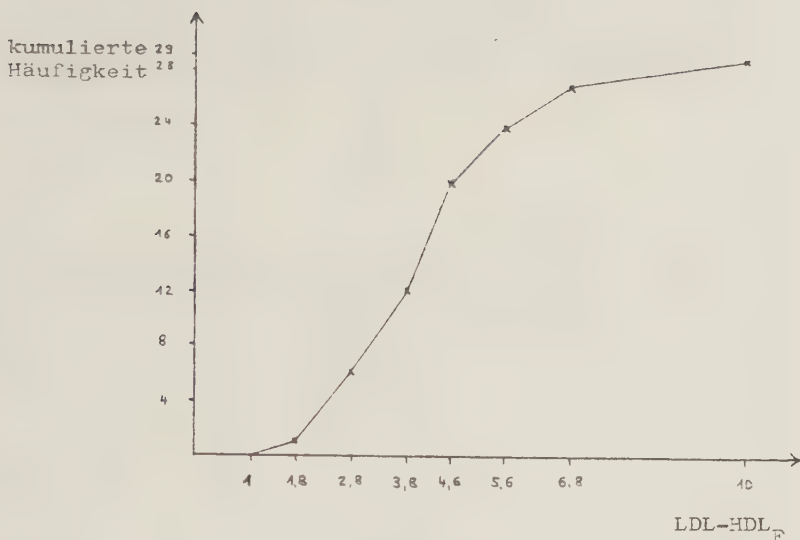


Abb. 6. Summenhäufigkeitskurve LDL-HDL_F der Kontrollgruppe (Präzipitationsmethode)

Abbildung 6 stellt die Summenhäufigkeitskurve von 29 Patienten der Kontrollgruppe in Abhängigkeit von LDL-HDL_F -Werten dar (HDL-Cholesterin_F , LDL-Cholesterin errechnet). Auf der Ordinate finden sich die kumulierten Häufigkeiten der Patienten der Kontrollgruppe, auf der Abszisse die LDL-HDL -Werte.

Tabelle 6 stellt eine Auflistung der absoluten, prozentualen und kumulierten Häufigkeiten von 29 Patienten der Kontrollgruppe bezogen auf LDL-HDL-Intervalle dar. LDL- und HDL-Cholesterin wurden elektrophoretisch ermittelt.

LDL-HDL-Werte	absolute Häufigkeit	prozentuale Häufigkeit	kumulierte Häufigkeiten	
			absolut	prozentual
2,2 - 2,7	2	6,9	2	6,9
2,7 - 3,3	5	17,2	7	24,1
3,3 - 3,6	4	13,8	11	37,9
3,6 - 4,1	8	27,6	19	65,5
4,1 - 4,7	4	13,8	23	79,3
4,7 - 5,7	3	10,3	26	89,7
5,7 - 8,4	3	10,3	29	100,0

Tab. 6. Absolute, prozentuale und kumulierte Häufigkeiten von 29 Vergleichspatienten bezogen auf LDL-HDL-Gruppen (Elektrophorese)

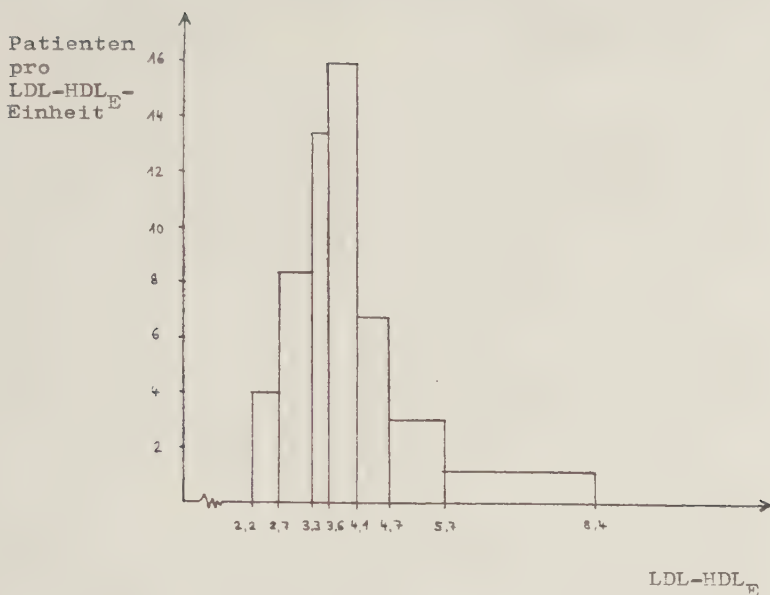


Abb. 7. Histogramm LDL-HDL_E von 29 Kontrollpersonen (Elektrophorese)

In der Abbildung 7 sieht man die Häufigkeitsverteilung von 29 Patienten der Kontrollgruppe auf LDL-HDL-Einheiten. LDL- und HDL-Cholesterin wurden elektrophoretisch bestimmt. Obwohl mit Hilfe des Kolmogoroff-Smirnoff-Testes in diesem Fall eine Normalverteilung abgelehnt wurde, legt die graphische Darstellung eine Annäherung an die Normalverteilung nahe. In den mittleren Intervallen findet sich eine besonders starke Konzentration der Patienten.

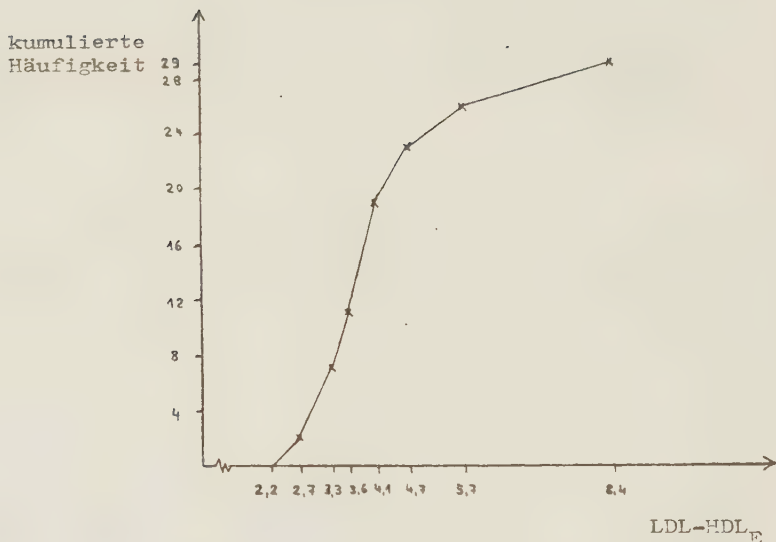


Abb. 8. Summenhäufigkeitskurve LDL-HDL_E von 29 Kontrollpersonen (Elektrophorese)

Abbildung 8 zeigt die Summenhäufigkeitskurve zum Graphen der vorigen Abbildung. Die kumulierte Anzahl von 29 Patienten der Kontrollgruppe ist in Abhängigkeit zu den entsprechenden LDL-HDL-Werten aufgetragen. Aus den einzelnen Punkten der Kurve geht hervor, wie viele Patienten (= Ordinate y) der Kontrollgruppe jeweils einen LDL-HDL-Quotienten aufweisen, der unterhalb des zu y gehörenden Abszissenwertes liegt.

3.4

Darstellung der Verteilungen der HDL-Cholesterin- Werte des Untersuchungskollektivs und der Kon- trollgruppe

Im folgenden finden sich die Verteilungen des Merkmals HDL-Cholesterin von 28 Patienten mit Koronararteriosklerose und 29 Patienten der Kontrollgruppe. Die Daten sind jeweils in Tabellen, Häufigkeitsverteilungskurven und Summenhäufigkeitskurven dargestellt.

Eine weitere Unterteilung der Ergebnisse ist zum einen durch die Bestimmung des HDL-Cholesterins nach der Präzipitationsmethode (F) und der Berechnung des LDL-Cholesterins mit der Friedewald-Formel und zum anderen durch die Bestimmung des HDL- und LDL-Cholesterins mit Hilfe der Elektrophorese gegeben.

Als erstes werden die Ergebnisse der Patienten mit Koronararteriosklerose aufgezeigt, und zwar zunächst für die Präzipitationsmethode, danach für die Elektrophorese.

In der folgenden Tabelle 7 werden die tabellierte Daten der Häufigkeitsverteilung von 28 Patienten des Untersuchungskollektivs in Bezug auf disjunkte HDL-Cholesterin-Einheiten dargestellt.

Die zugehörigen graphischen Darstellungen finden sich in den Abbildungen 9 und 10. HDL-Cholesterin wurde bei dieser Untersuchung mit Hilfe der Präzipitationsmethode bestimmt.

HDL- Gruppen mg/dl	absolute Häufigkeit	prozentuale Häufigkeit	kumulierte Häufigkeiten	
			absolut	prozentual
13,5 - 17,5	4	14,3	4	14,3
17,5 - 21,5	7	25,0	11	39,3
21,5 - 26,5	7	25,0	18	64,3
26,5 - 32,5	4	14,3	22	78,6
32,5 - 41,5	4	14,3	26	92,9
41,5 - 47,5	2	7,1	28	100,0

Tab. 7. Absolute, prozentuale und kumulierte Häufigkeiten von 28 Patienten mit Koronarsklerose bezogen auf HDL-Cholesterin-Einheiten (Präzipitationsmethode).

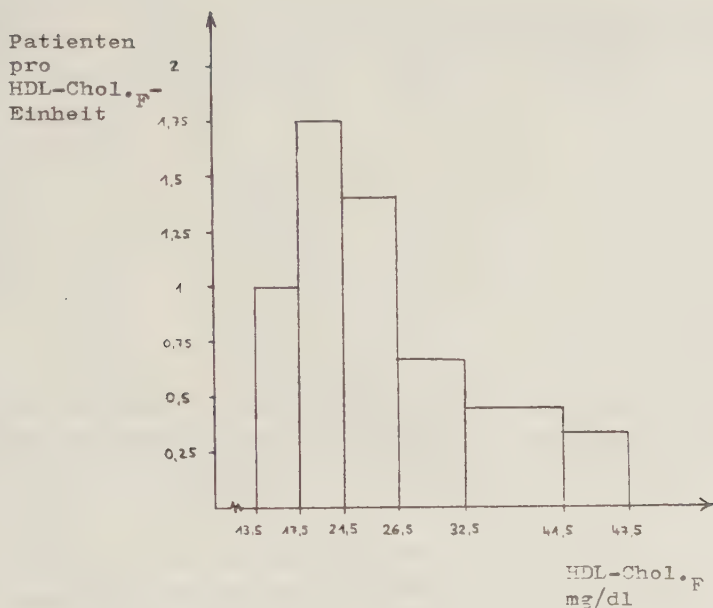


Abb. 9. Histogramm HDL-Cholesterin $_F$
von 28 Patienten mit Koronarsklerose
(Präzipitationsmethode)

In der Abbildung 9 wurde die Häufigkeitsverteilung von 28 Patienten des Untersuchungskollektivs mit dem Merkmal HDL-Cholesterin in Abhängigkeit von bestimmten HDL-Cholesterin-Intervallen aufgetragen. HDL-Cholesterin wurde mit der Präzipitationsmethode bestimmt.

Die Fläche der über den einzelnen HDL-Cholesterin-Intervallen gezeichneten Rechtecke repräsentiert die Anzahl der Patienten, die einen HDL-Cholesterin-Wert aufweisen, der sich innerhalb der durch das Intervall festgelegten Grenzen

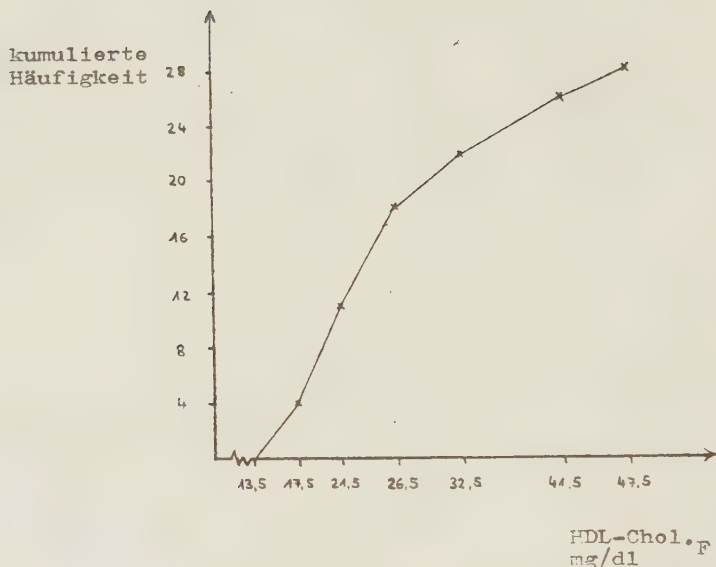


Abb. 10. Summenhäufigkeitskurve HDL-Cholesterin_m des Untersuchungskollektivs (Präzipitationsmethode)

bewegt. Laut Kolmogoroff-Smirnoff-Test liegt hier keine Normalverteilung vor.

Abbildung 10 stellt die Summenhäufigkeitskurve der HDL-Cholesterin-Werte des Untersuchungskollektivs dar (HDL-Chol. mit der Präzipitationsmethode bestimmt). Es besteht die Möglichkeit, zu einem gegebenen HDL-Cholesterin-Wert die Anzahl der Patienten anzugeben, die diesen oder einen kleineren Wert aufweisen.

HDL- Gruppen mg/dl	absolute Häufigkeit	prozentuale Häufigkeit	kumulierte Häufigkeiten	
			absolut	prozentual
14,5 - 19,5	5	17,9	5	17,9
19,5 - 23,5	7	25,0	12	42,9
23,5 - 28,5	6	21,4	18	64,3
28,5 - 34,5	6	21,4	24	85,7
34,5 - 40,5	3	10,7	27	96,4
40,5 - 44,5	1	3,6	28	100,0

Tab. 8. Absolute, prozentuale und kumulierte Häufigkeiten von 28 Patienten des Untersuchungskollektivs bezogen auf HDL-Cholesterin-Einheiten (Elektrophorese)

Die Tabelle 8 gibt einen Überblick über die Häufigkeitsverteilung (absolut, prozentual und kumuliert) von 28 Patienten mit Koronararteriosklerose in Abhängigkeit von bestimmten HDL-Cholesterin-Einheiten.

HDL-Cholesterin wurde elektrophoretisch bestimmt.

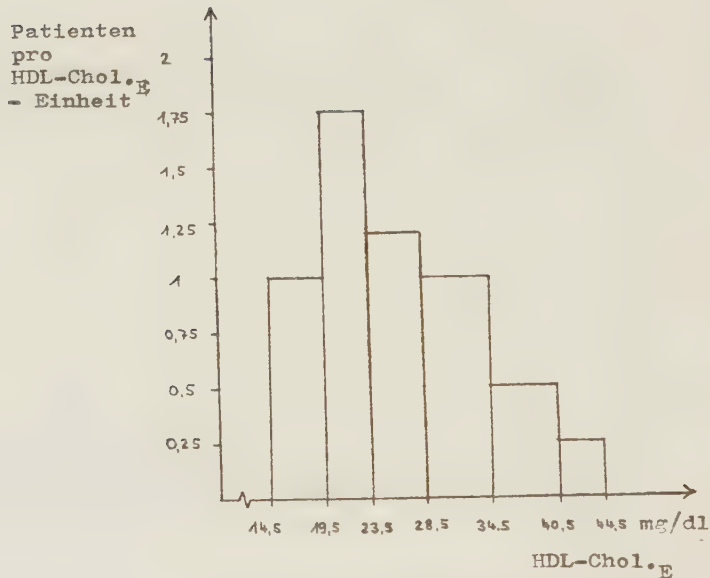


Abb. 11. Histogramm HDL-Cholesterin_E des Untersuchungskollektivs (Elektrophorese)

In Abbildung 11 liegt die zu Tabelle 8 gehörende graphische Darstellung der Häufigkeitsverteilung von 28 Patienten des Untersuchungskollektivs in Abhängigkeit von bestimmten HDL-Cholesterin-Gruppen vor.

HDL-Cholesterin wurde elektrophoretisch bestimmt.

Die Abbildung läßt eine Normalverteilung des Merkmals in dieser Gruppe erkennen. Der Kolmogoroff-Smirnoff-Test bestätigt diese Annahme.

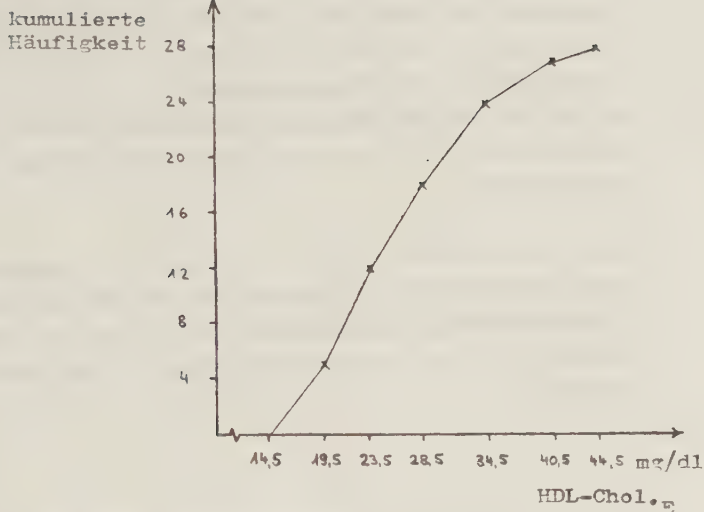


Abb. 12. Summenhäufigkeitskurve
HDL-Cholesterin_u von 28 Patienten
mit Koronarsklerose
(Elektrophorese)

Abbildung 12 zeigt die zur vorigen Abbildung gehörende Summenhäufigkeitskurve der HDL-Cholesterin-Werte von 28 Patienten des Untersuchungskollektivs. Die kumulierten Häufigkeiten der 28 Patienten mit Koronararteriosklerose sind in Abhängigkeit zum HDL-Cholesterin-Wert aufgetragen.

Im weiteren werden jetzt die Ergebnisse der HDL-Cholesterin-Verteilungen der Patienten des Kontrollkollektivs dargestellt, und zwar in der Reihenfolge 1) Präzipitationsmethode, 2) Elektrophorese.

Es ist darauf hinzuweisen, daß bisher keine verbindlichen Normalwerte für HDL-Cholesterin im deutschsprachigen Raum existieren.

Aus der folgenden Tabelle 9 ist die Häufigkeitsverteilung der 29 Patienten der Kontrollgruppe in Bezug auf HDL-Cholesterin-Gruppen zu ersehen. Dabei sind die absoluten, prozentualen und kumulierten Häufigkeiten nebeneinander gestellt.

HDL- Gruppen mg/dl	absolute Häufigkeit	prozentuale Häufigkeit	kumulierte Häufigkeiten	
			absolut	prozentual
15,5 - 24,5	4	13,8	4	13,8
24,5 - 30,5	4	13,8	8	27,6
30,5 - 34,5	5	17,2	13	44,8
34,5 - 39,5	8	27,6	21	72,4
39,5 - 46,5	4	13,8	25	86,2
46,5 - 57,5	2	6,9	27	93,1
57,5 - 84,5	2	6,9	29	100,0

Tab. 9. Absolute, prozentuale und kumulierte Häufigkeiten von 29 Patienten der Kontrollgruppe bezogen auf HDL-Cholesterin-Einheiten (Präzipitationsmethode)

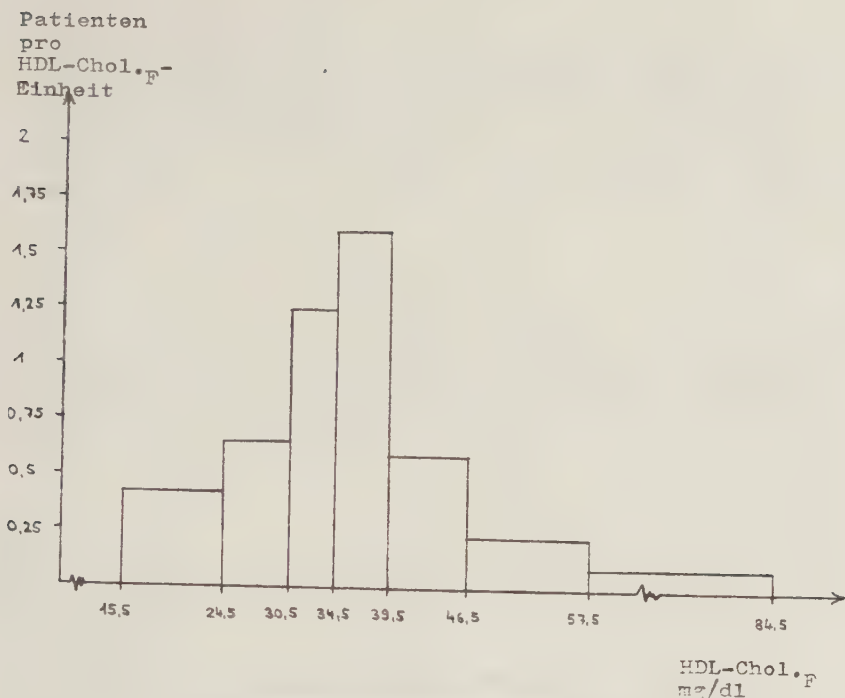


Abb. 13. Histogramm HDL-Cholesterin_F von 29 Vergleichs-
personen (Präzipitationsmethode)

Abbildung 13 zeigt die zu Tabelle 9 gehörende graphische Darstellung der Häufigkeitsverteilung von 29 Patienten der Kontrollgruppe bezogen auf HDL-Cholesterin-Einheiten. HDL-Cholesterin wurde mit der Präzipitationsmethode bestimmt. Der Kolmogoroff-Smirnoff-Test hat in diesem Fall die Normalverteilungshypothese nicht bestätigt, die sich rein graphisch vermuten ließe.

kumulierte
Häufigkeit

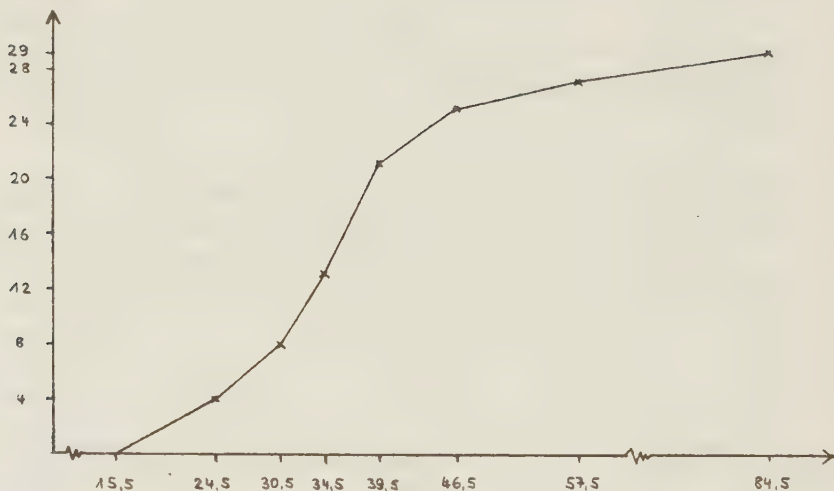


Abb. 14. Summenhäufigkeitskurve HDL-Cholesterin_F von
29 Vergleichspersonen (Präzipitationsmethode)

In der oben stehenden Abbildung 14 wird die Summenhäufigkeitskurve von 29 Patienten der Kontrollgruppe in Abhängigkeit von HDL-Cholesterin-Werten dargestellt.

Auf der Ordinate sind die kumulierten Häufigkeiten der Patienten der Kontrollgruppe, auf der Abszisse die HDL-Cholesterin-Werte aufgetragen.

Die Kurve gestattet es, zu bestimmen, wie viele Patienten einen HDL-Cholesterin-Wert unterhalb eines gegebenen HDL-Cholesterin-Wertes aufweisen.

Die untenstehende Tabelle 10 zeigt die Häufigkeitsverteilung von 29 Patienten der Kontrollgruppe auf bestimmte HDL-Cholesterin-Intervalle.

HDL-Cholesterin wurde elektrophoretisch bestimmt.

HDL- Gruppen mg/dl	absolute Häufigkeit	prozentuale Häufigkeit	kumulierte Häufigkeiten	
			absolut	prozentual
15,5 - 21,5	2	6,9	2	6,9
21,5 - 25,5	2	6,9	4	13,8
25,5 - 30,5	6	20,7	10	34,5
30,5 - 34,5	7	24,1	17	58,6
34,5 - 38,5	5	17,2	22	75,9
38,5 - 41,5	3	10,3	25	86,2
41,5 - 49,5	4	13,8	29	100,0

Tab. 10. Absolute, prozentuale und kumulierte Häufigkeiten von 29 Patienten der Kontrollgruppe bezogen auf HDL-Cholesterin-Einheiten (Elektrophorese)

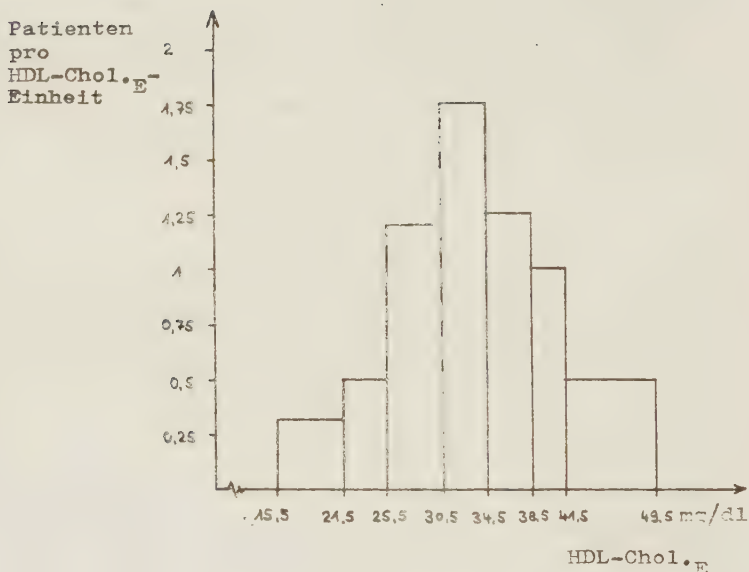


Abb. 15. Histogramm HDL-Cholesterin_E
von 29 Vergleichspersonen
(Elektrophorese)

In Abbildung 15 ist die zu Tabelle 10 gehörende Häufigkeitsverteilung im Histogramm dargestellt. Es zeigt die Verteilung von 29 Patienten der Kontrollgruppe auf HDL-Cholesterin-Einheiten.

Der Kolmogoroff-Smirnoff-Test hat hier die Normalverteilungshypothese bestätigt.

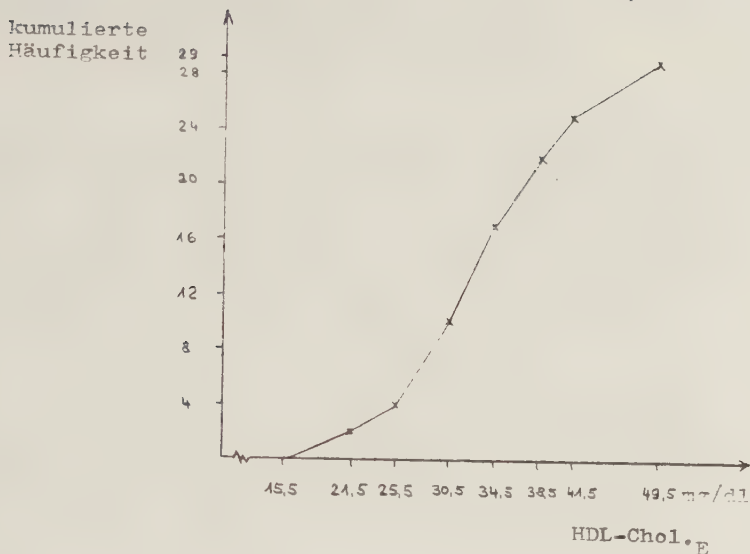


Abb. 16. Summenhäufigkeitskurve der HDL-Cholesterin_E-Werte von 29 Vergleichspersonen (Elektrophorese)

In Abbildung 16 findet sich die Summenhäufigkeitskurve zum Histogramm in Abbildung 15.

Auf der Ordinate sind die kumulierten Häufigkeiten der Patienten des Kontrollkollektivs, auf der Abszisse die HDL-Cholesterin_E-Werte aufgetragen.

Überprüfung der Verteilung der die Koronararteriosklerose quantifizierenden Punktezahl auf Normalverteilungseigenschaft

Mit Hilfe des von Barmeyer vorgeschlagenen Punkteschemas [2] konnte bei den einzelnen Patienten mit Koronararteriosklerose eine Punktezahl ermittelt werden, die ein Maß für den Schweregrad der Koronararteriosklerose sein sollte. Das qualitative Merkmal "Koronararteriosklerose" konnte somit quantifiziert werden. Ferner war es möglich, eine Verteilungsfunktion für die Eigenschaft "Koronararteriosklerose" zu finden.

Die Verteilung der Koronararteriosklerose-Punktezahl der 28 Patienten des Untersuchungskollektivs wurde mit Hilfe des Kolmogoroff-Smirnoff-Testes auf ihre Normalverteilungseigenschaft hin überprüft. Dabei wurde die Nullhypothese

"die Stichprobe ist normalverteilt"

angenommen ($p < 0,01$), d. h. also, daß die Koronararteriosklerose-Punktezahl innerhalb des Untersuchungskollektivs eine Normalverteilung aufweist.

3.6

Darstellung der Verteilung der Koronararteriosklerose-Punktezah1

Auf den folgenden Seiten findet sich eine Aufstellung der Verteilung des Merkmales "Koronararteriosklerose", quantifiziert nach dem oben vorgestellten Punkteschema [2]. Zugrunde liegen Daten von 28 Patienten des Untersuchungskollektivs.

Die Ergebnisse sind in Form einer tabellarischen Übersicht der Häufigkeitsverteilung, eines Histogramms und einer Summenhäufigkeitskurve dargestellt.

In der folgenden Tabelle findet sich eine Übersicht über die Verteilung der absoluten, prozentualen und kumulierten Häufigkeiten von 28 Patienten mit Koronararteriosklerose bezogen auf Koronararteriosklerose-Punktegruppen. Die graphische Darstellung der Verteilung ist in Abbildung 17 und 18 zu sehen.

Punkte	absolute Häufigkeit	prozentuale Häufigkeit	kumulierte Häufigkeiten	
			absolut	prozentual
30 - 60	2	7,1	2	7,1
60 - 95	3	10,7	5	17,9
95 - 120	4	14,3	9	32,1
120 - 145	7	25,0	16	57,1
145 - 180	5	17,9	21	75,0
180 - 210	4	14,3	25	89,3
210 - 285	3	10,7	28	100,0

Tab. 11. Absolute, prozentuale und kumulierte Häufigkeiten des Untersuchungskollektivs bezogen auf Punktegruppen [2]

Patienten
pro
10-Punkte-
Intervall

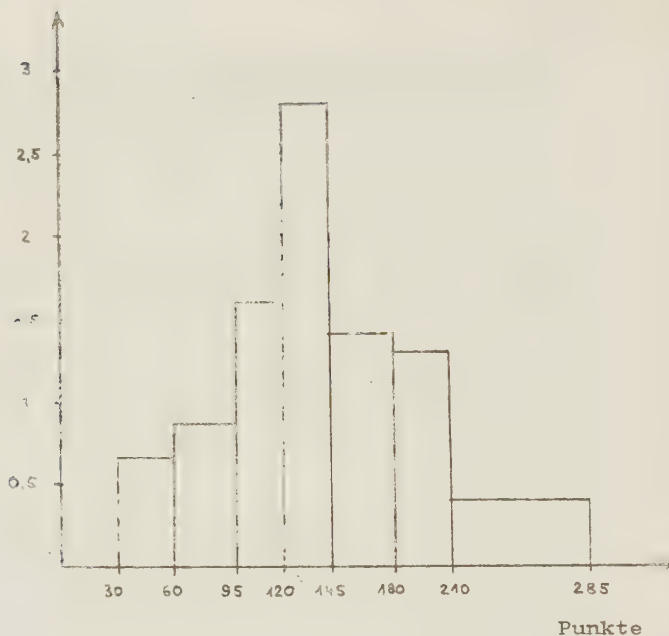


Abb. 17. Histogramm Koronarsklerose-Punkte von 28 Patienten mit koronärer Herzkrankheit [2]

Die Abbildung 17 veranschaulicht die Verteilung von 28 Patienten mit Koronarerteriosklerose auf verschiedene Punktegruppen.

Die Fläche der Rechtecke über den einzelnen Gruppen repräsentiert die Anzahl der Patienten, die in diese Gruppe fallen.

Die mit Hilfe des Kolmogoroff-Smirnow-Tests bestätigte Normalverteilung des Merkmals wird schon im Histogramm deutlich.

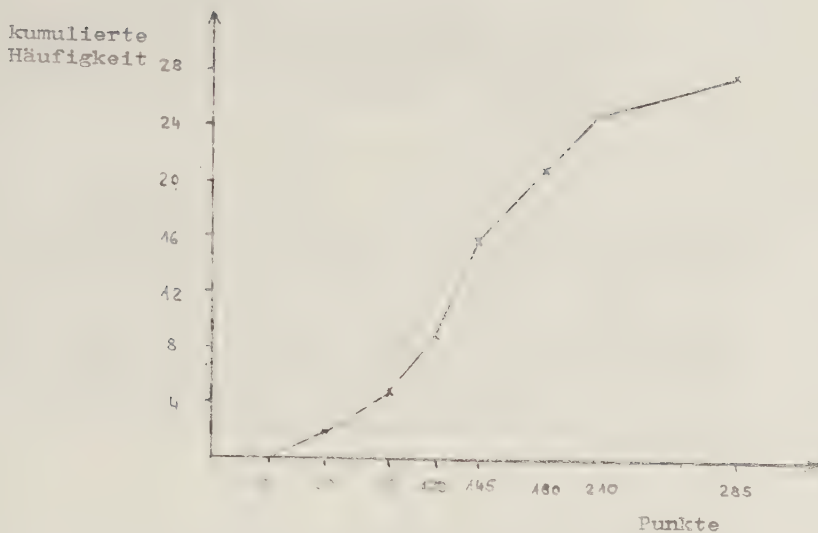


Abb. 18. Summenhäufigkeitskurve Koronararteriosklerose-Punkte des Untersuchungskollektivs [2]

Die in Abbildung 18 aufgezeichnete zu Abbildung 17 gehörende Summenhäufigkeitskurve gibt die Information, wie viele Patienten des Untersuchungskollektivs einen - unterhalb einer bestimmten Koronarsklerose-Punktezahl liegenden - Punkteindex aufweisen.

Auf der Ordinate sind die kumulierten Häufigkeiten der Patienten, auf der Abszisse die Punktezahlen aufgetragen.

3.7 Korrelation zwischen den LDL-HDL-Quotienten bzw. den HDL-Cholesterin-Werten und den Koronararteriosklerose-Punktezahlen des Untersuchungskollektivs

Die Korrelation zwischen den LDL-HDL-Quotienten bzw. den HDL-Cholesterin-Werten und den Koronararteriosklerose-Punktezahlen der 28 Patienten mit koronarer Herzkrankheit wurde mit Hilfe des Bravais-Pearson-Korrelationskoeffizienten [48] geprüft. Eine Aufteilung der Untersuchung fand wiederum nach den mit der Präzipitationsmethode und den mit Hilfe der Elektrophorese ermittelten Werten statt. Getestet wurde die Nullhypothese

"keine Korrelation"

gegen die Alternativhypothese

"positive Korrelation zwischen LDL-HDL-Werten und Punktezahlen" bzw.

"negative Korrelation zwischen HDL-Cholesterin-Werten und Punktezahlen".

Die Nullhypothese wurde in allen vier Fällen sowohl für die Präzipitationsmethode, als auch für die Elektrophorese abgelehnt, d. h. eine positive Korrelation zwischen LDL-HDL und den Punktezahlen bzw. eine negative Korrelation zwischen HDL-Cholesterin und den Punktezahlen nachgewiesen ($p < 0,05$). Mit steigendem LDL-HDL-Quotienten nimmt also der Schweregrad der Koronarsklerose zu, während er mit steigendem HDL-Cholesterin-Wert abnimmt.

Die Korrelationskoeffizienten r sind in der folgenden Tabelle aufgeführt.

	LDL/HDL	HDL-Chol.
Präzipitations- methode	+ 0,56	- 0,52
Elektrophorese	+ 0,43	- 0,42

Tab. 12. Korrelationskoeffizienten

LDL/HDL $\leftrightarrow$ Punkte

HDL-Cholesterin $\leftrightarrow$ Punkte

Die Werte der Tabelle 12 zeigen v. a. die höhere Korrelation zwischen den Punkten und den mit Hilfe der Präzipitationsmethode ermittelten HDL-Cholesterin- bzw. LDL-HDL-Werten.

3.8

Darstellung der Korrelation zwischen LDL-HDL- bzw. HDL-Cholesterin-Werten und den Koronarar- teriosklerose-Punktezahlen des Untersuchungs- kollektivs

Auf den folgenden Seiten finden sich die graphischen Darstellungen der Korrelationen zwischen den LDL-HDL-Quotienten bzw. den HDL-Cholesterin-Werten und den Koronararteriosklerose-Punktezahlen.

Unterteilt wurde auch hier nach den durch die Präzipitationsmethode ermittelten und den durch Elektrophorese gewonnenen Werten.

Zunächst sei die Korrelation LDL-HDL-Quotienten $\leftrightarrow$ Punkte dargestellt.

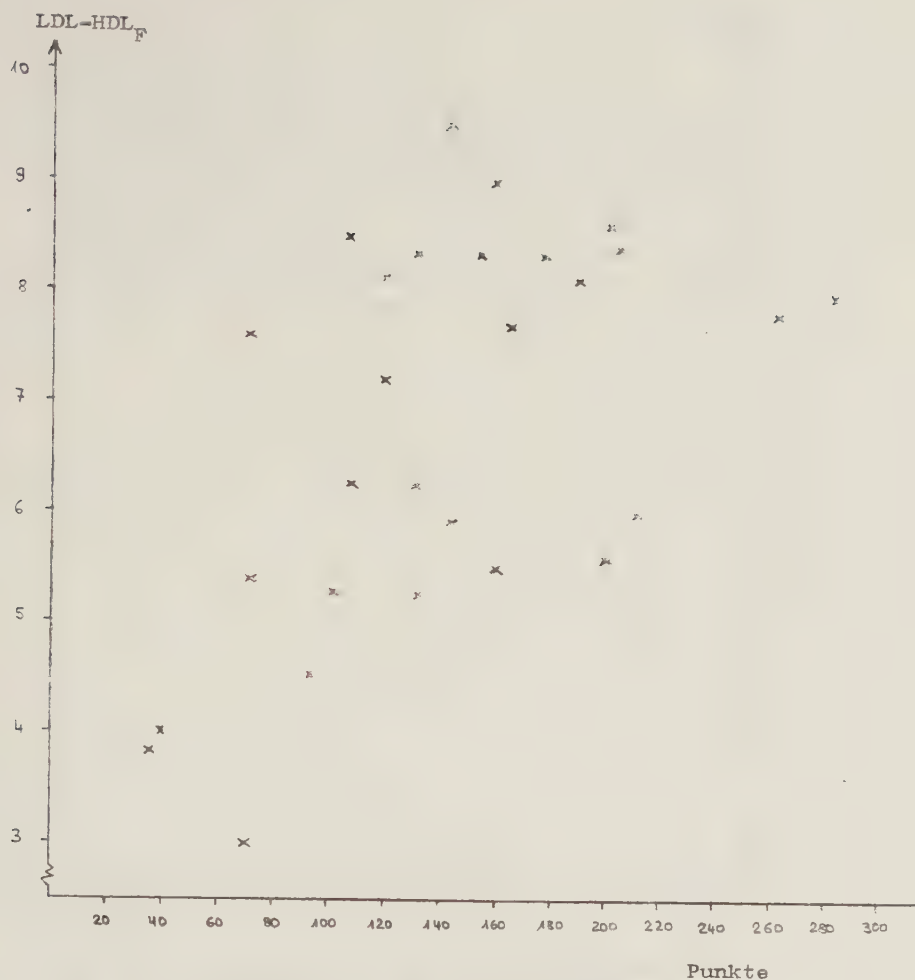


Abb. 19. Korrelation LDL-HDL_F ↔ Punkte (Präzipitationsmethode)

Die oben stehende Abbildung 19 zeigt die graphische Darstellung der positiven Korrelation zwischen den LDL-HDL-Quotienten und den Punktezahlen von 28 Patienten des Untersuchungskollektivs. Dieser Abbildung liegen HDL-Werte zugrunde, die mit Hilfe der Präzipitationsmethode bestimmt wurden.

Auf der Ordinate sind die LDL-HDL-Quotienten, auf der Abszisse die Punktezahlen aufgetragen.

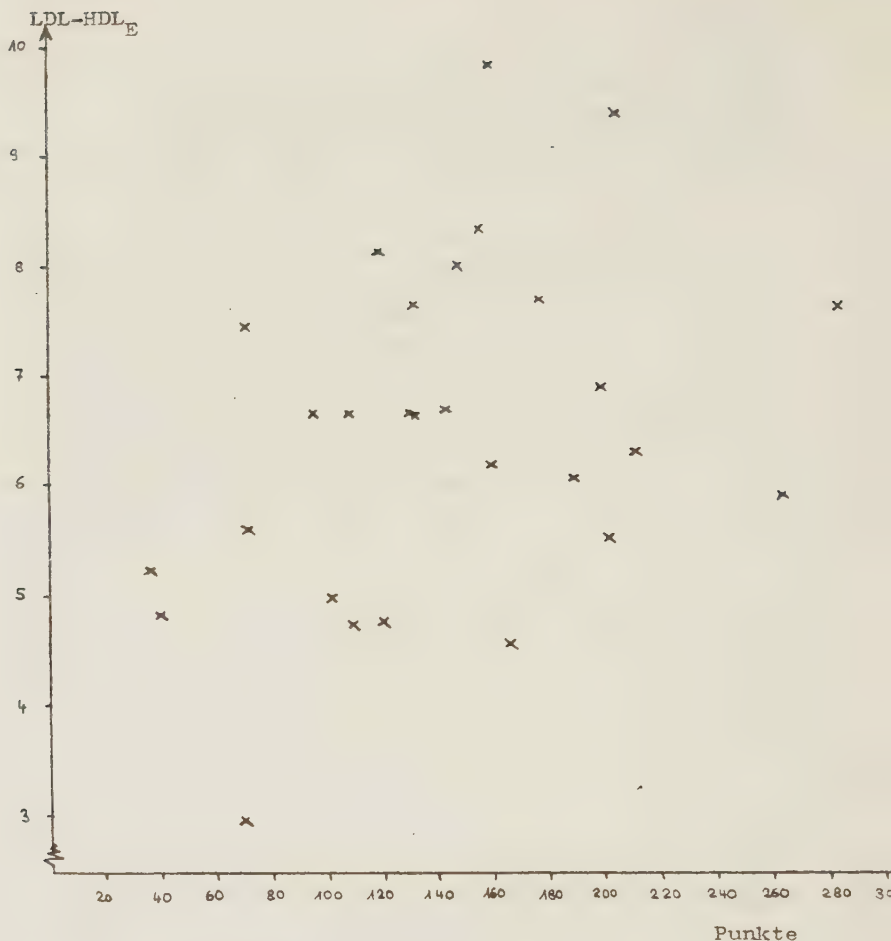


Abb. 20. Korrelation LDL-HDL_E ↔ Punkte
(Elektrophorese)

Abbildung 20 stellt die positive Korrelation zwischen LDL-HDL-Quotienten und Koronararteriosklerose-Punkten bei durch Elektrophorese gewonnenen HDL- bzw. LDL-Werten dar. Auf der Ordinate sind wie bei der vorigen Abbildung die LDL-HDL-Quotienten, auf der Abszisse die Punktezahlen aufgetragen.

Die folgenden beiden Abbildungen beziehen sich auf die mit Hilfe des Bravais-Pearson-Korrelationskoeffizienten ermittelten negativen Korrelationen zwischen den HDL-Cholesterin-Werten und den Koronarsklerose-Punkten des Untersuchungskollektivs.

Die Reihenfolge 1) Präzipitationsmethode, 2) Elektrophorese wurde beibehalten.

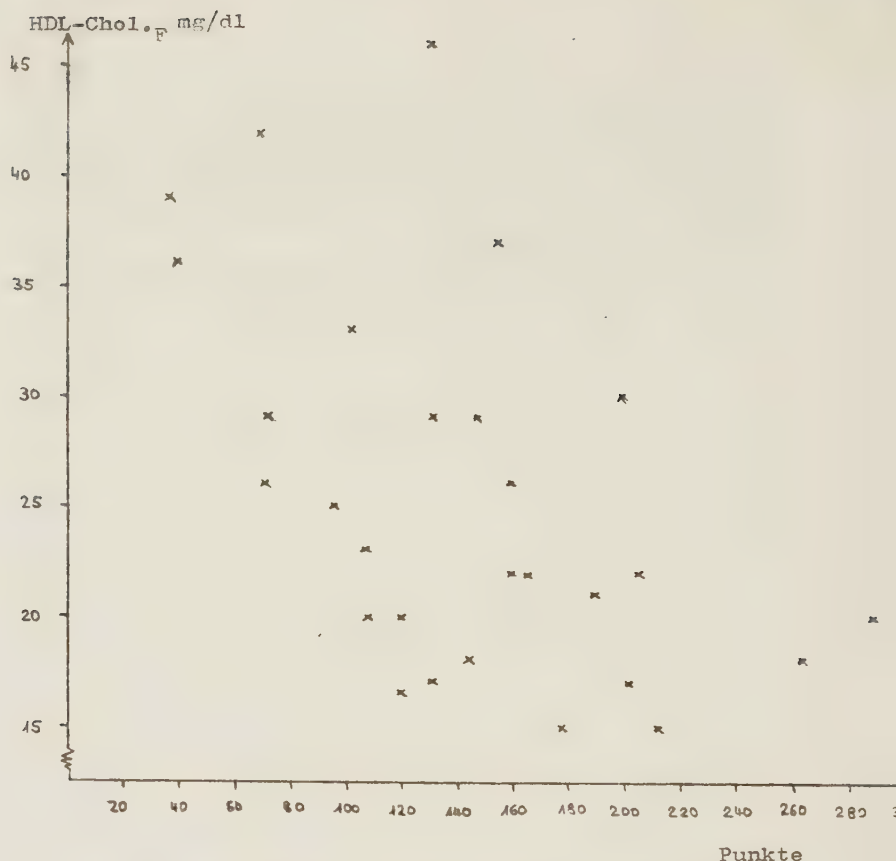


Abb. 21. Korrelation HDL-Cholesterin $\leftrightarrow$ Punkte
(Präzipitationsmethode)

Abbildung 21 stellt graphisch die negative Korrelation zwischen den durch Präzipitation ermittelten HDL-Cholesterin-Werten und den zugehörigen Koronarsklerose-Punktezahlen dar.

Aus der Graphik läßt sich leicht erkennen: Je geringer die Koronarsklerose-Punktezahl, desto höher die HDL-Cholesterin-Konzentration und umgekehrt.

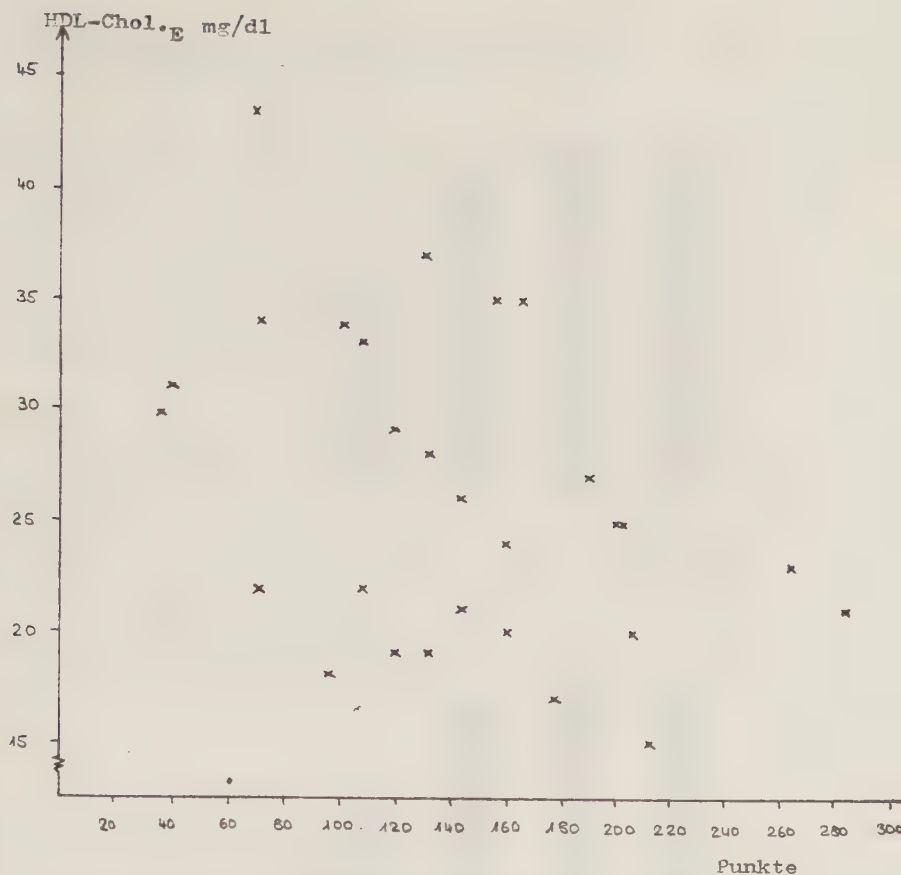


Abb. 22. Korrelation HDL-Cholesterin_E ↔ Punkte
(Elektrophorese)

In der Abbildung 22 ist die negative Korrelation zwischen den durch Elektrophorese gewonnenen HDL-Cholesterin-Werten und den Koronarsklerose-Punkten von 28 Patienten des Untersuchungskollektivs zu erkennen.

Die Ordinate zeigt die HDL-Cholesterin-Konzentrationen, die Abszisse die Punktezahlen.

In Tab. 13 und Abb. 23 ist die Höhe des LDL-HDL-Quotienten in Abhängigkeit vom koronaren Gefäßbefall dargestellt (HDL-Cholesterin-Werte nach der Präzipitationsmethode bzw. nach der Elektrophorese bestimmt).

Der mit Hilfe der Kontrollgruppe ermittelte Normwert für LDL/HDL von 4,28 (Präzipitationsmethode) und 4,16 (Elektrophorese) ist in allen Fällen von koronarem Gefäßbefall deutlich überschritten.

Ein Vorteil der einen HDL-Cholesterin-Bestimmungsmethode gegenüber der anderen läßt sich bei dieser Untersuchung nicht unbedingt feststellen. Bei beiden Methoden liegt ein leichter Abfall des LDL-HDL-Quotienten in der Gruppe von Patienten mit einer 3-Gefäßerkrankung vor. Bis zur Gruppe der Patienten mit einer 2-Gefäßerkrankung ist ein deutlicher Anstieg des Quotienten zu verzeichnen, d. h. es kommt zu einer zunehmenden Verstärkung der Koronarteriosklerose.

Anzahl der erkrankten Koronarien	K	1	2	3
LDL/HDL_P	4,28	6,33	7,12	6,82
LDL/HDL_E	4,16	6,27	6,50	6,50

Tab. 13. LDL-HDL-Quotient und koronare Gefäßkrankheit

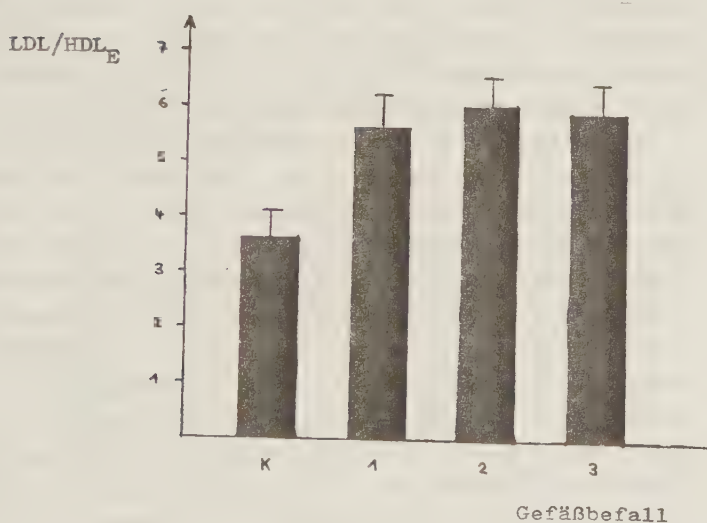
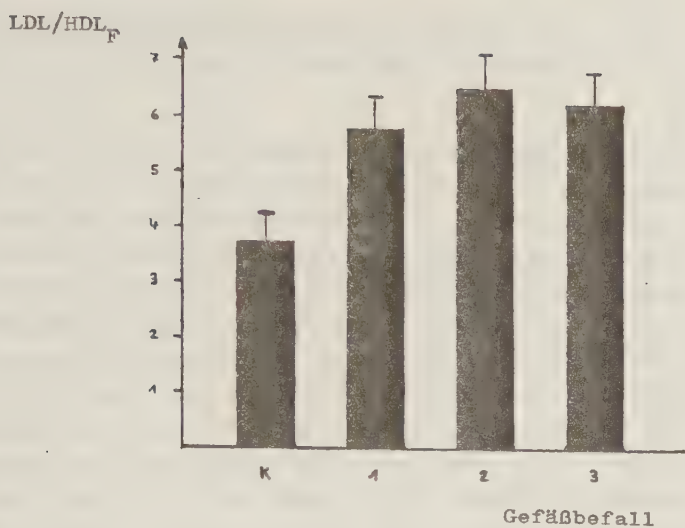


Abb. 23. LDL-HDL-Quotient und koronare Gefäßkrankheit
oben: HDL-Cholesterin mit der Präzipitationsmethode
bestimmt

unten: HDL-Cholesterin mit der Elektrophorese best.

K = Kontrollgruppe

1, 2, 3 = 1-, 2-, 3-Gefäßerkrankung

Nach der klassischen Einteilung des koronaren Gefäßbefalles in 1-, 2- und 3-Gefäßerkrankung ist eine quantitative Aussage über das Ausmaß der Stenosen und über den Schweregrad der Koronarsklerose nicht möglich. Zur genaueren Quantifizierung hat sich das Punkteschema von Barmeyer [2] bewährt, zumal dadurch auch Vergleichsmöglichkeiten eröffnet werden. Die Abhängigkeit des HDL-Cholesterins und des LDL-HDL-Quotienten vom Schweregrad der Koronararteriosklerose ist in Tab. 14 und Abb. 24 dargestellt. Der Schweregrad der koronarmorphologischen Veränderung wurde in 3 Gruppen von ≤ 100 , $100 - 180$ und ≥ 180 Punkten nach dem Punkteschema von Barmeyer eingeteilt. Demnach besteht eine positive Korrelation zum koronaren Gefäßbefall beim LDL-HDL-Quotienten. Das HDL-Cholesterin zeigt eine negative Korrelation.

Das mittlere HDL-Cholesterin der Kontrollgruppe liegt im Bereich von 35 mg / 100 ml, einem Wert, der nach anderen epidemiologischen Untersuchungen schon im Grenzbereich zur koronaren Gefäßkrankheit zu suchen ist, jedoch noch kein erhöhtes Koronararteriosklerose-Risiko bedeutet [61]. Die Patienten der drei Koronararteriosklerosegruppen liegen mit ihren Werten alle eindeutig unter dem zitierten HDL-Cholesterin-Grenzwert und damit eindeutig unter den Werten der Kontrollgruppe, d. h. also, daß sich die HDL-Cholesterin-Werte der Kontrollgruppe tatsächlich wesentlich von den entsprechenden Werten des Untersuchungskollektivs abheben.

Punkte	K	≤ 100	100 - 180	≥ 180
LDL/HDL _F	4,28	4,73	7,28	7,5
LDL/HDL _E	4,16	5,45	6,77	6,81
HDL-Chol. _F mg/dl	37,0	32,84	25,07	20,44
HDL-Chol. _E mg/dl	33,3	29,5	26,6	22,29

Tab. 14. LDL/HDL bzw. HDL-Cholesterin und Ausmaß der Koronararteriosklerose

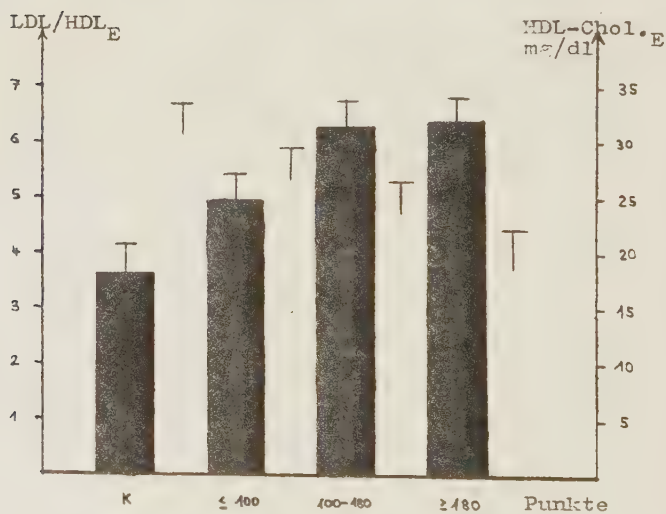
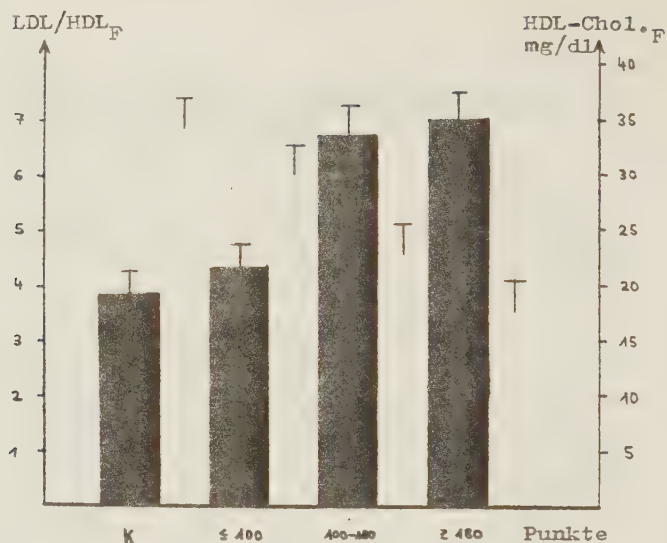


Abb. 24. HDL-Cholesterin bzw. LDL-HDL-Quotient und Ausmaß der Koronararteriosklerose. Der Schweregrad der Koronarsklerose wurde in 3 Gruppen ≤ 100 , 100 - 180, ≥ 180 nach dem Punkteschema eingeteilt.

oben: HDL-Chol. nach der Präzipitationsmethode bestimmt
unten: elektrophoretisch ermittelte Werte

3.11 LDL-HDL-Quotient und Lokalisation der Koronararteriosklerose

Die Beziehung des LDL-HDL-Quotienten zur Lokalisation der Koronararteriosklerose ist in Abbildung 25 für die beiden HDL-Cholesterin-Bestimmungsmethoden dargestellt. Für alle drei Hauptgefäße findet sich mit steigendem LDL-HDL-Quotienten eine zunehmende Ausprägung des Schweregrades der Koronararteriosklerose. Diese Tendenz wird für die Arteria coronaria dextra und für den Hauptstamm und den Ramus descendens anterior der linken Koronararterie - v. a. in der durch die Präzipitationsmethode erzielten Untersuchung - besonders deutlich, wobei die rechte Herzkranzarterie noch bedeutsamer zu sein scheint als die linke. Der Ramus circumflexus zeigt im Vergleich mit den anderen beiden Ästen v. a. in der Untersuchung, der elektrophoretisch gemessene Werte zugrunde liegen, ein unstetes Verhalten, so daß die Rolle dieser Koronararterie nicht eindeutig interpretiert werden kann. In der Tabelle 15 sind alle der Abbildung 25 zugrunde liegenden Werte aufgeführt.

LDL/HDL _F	≤ 4,0	4 - 5,5	5,5 - 7	7 - 8	≥ 8,0
mittlere Pkt. bei Lokalis. d. Stenose in					
RCA	55,0	107,5	163,0	183,33	186,57
LAD	55,0	129,33	147,0	155,5	170,99
RCX	48,66	131,33	206,0	166,0	207,6
LDL/HDL _E	≤ 4,0	4 - 5,5	5,5 - 7	7 - 8	≥ 8,0
mittlere Pkt. bei Lokalis. d. Stenose in					
RCA	70	107,0	170,25	166,5	174,0
LAD	70	108,5	164,0	198,0	157,2
RCX	70	86,0	182,65	284,0	181,0

Tab. 15. Mittlere Punktzahl in Abhängigkeit von LDL-HDL-Gruppen bei Berücksichtigung der Lokalisation der Koronarsklerose

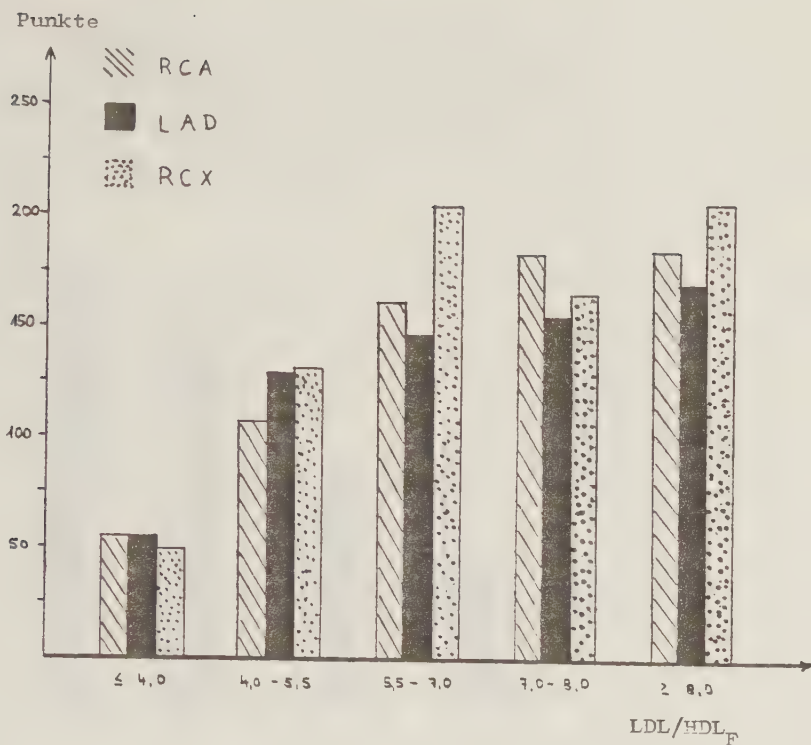


Abb. 25a. Mittlere Punktzahl in Abhängigkeit von LDL-HDL-Gruppen bei Berücksichtigung der Lokalisation der Koronarsklerose

HDL-Cholesterin nach der Präzipitationsmethode ermittelt, LDL-Cholesterin nach der Friedewald-Formel errechnet

RCA = rechte Koronararterie, LAD = Hauptstamm und R. desc. ant. der linken Koronararterie,
RCX = Ramus circumflexus

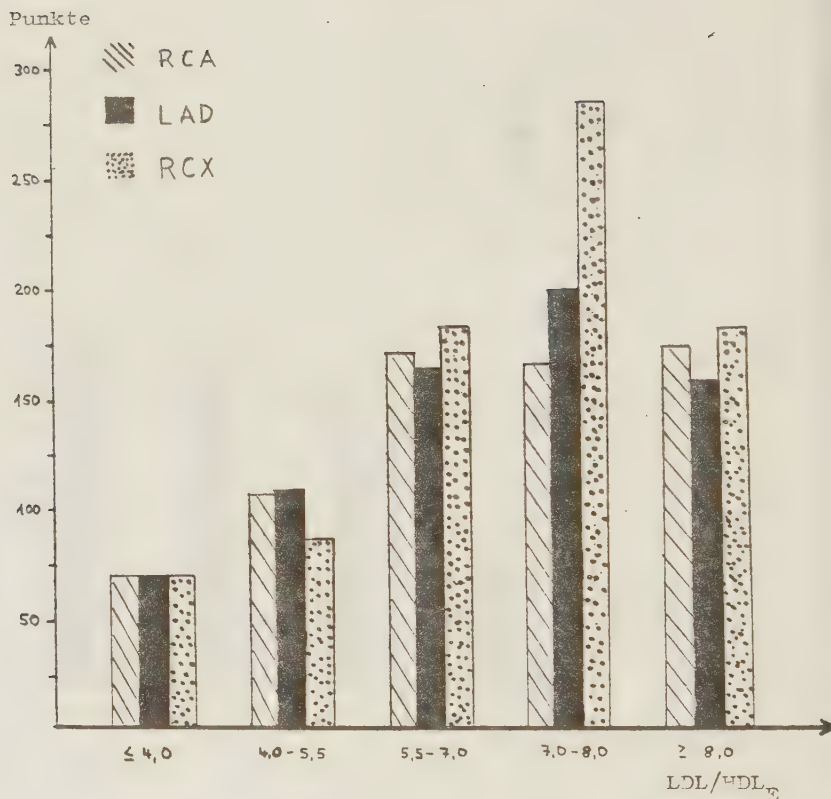


Abb. 25b. Mittlere Punktzahl in Abhängigkeit von LDL-HDL-Gruppen bei Berücksichtigung der Lokalisation der Koronarsklerose

HDL- und LDL-Cholesterin elektrophoretisch bestimmt

RCA = rechte Koronararterie, LAD = Hauptstamm und R. desc. ant. der linken Koronararterie,

RCX = Ramus circumflexus

Zusammenhang zwischen der Dauer der Angina-
pectoris-Beschwerden und dem Ausmaß der
Koronararteriosklerose einerseits und den
HDL-Cholesterin-Werten bzw. dem LDL-HDL-
Quotienten andererseits

Ein weiterer interessanter Untersuchungsgegenstand ist die Frage nach dem Zusammenhang zwischen der Dauer der Angina-pectoris-Beschwerden und dem Ausmaß der Koronararteriosklerose, sowie den LDL-HDL-Quotienten bzw. den HDL-Cholesterin-Werten. Dies wurde mit Hilfe des χ^2 -Testes geprüft. Dabei wurde in allen Fällen die Nullhypothese "Unabhängigkeit" angenommen ($p < 0,05$), was bedeutet, daß kein direkter Zusammenhang zwischen der Dauer der Angina-pectoris-Symptomatik und den oben angegebenen Untersuchungsparametern festgestellt werden konnte. Unabhängig davon sind jedoch noch folgende Angaben von Interesse. Von den 28 an Koronarsklerose erkrankten Patienten klagten rund 25 % über eine Beschwerdedauer von weniger als 3 Monaten. Weitere 28,5 % gaben an, daß ihre Angina-pectoris-Anfälle bereits seit 3 bis 12 Monaten auftreten würden. Bei den restlichen fast 50 % (46,5) war eine Schmerzsymptomatik von mehr als 12 Monaten zu verzeichnen. Diese Angaben finden sich in Tabelle 16 überblicksmäßig dargestellt.

Anzahl der Patienten in %	Dauer der Angina pect.			
		< 3 Mon.	3 - 12 Mon.	> 12 Mon.
100 %		25 %	28,5 %	46,5 %

Tab. 16. Dauer der Angina-pectoris-Symptomatik bei 28 Pat. mit koronarer Herzkrankheit

Die nächste Überlegung galt der Frage, ob ein gehäuftes Auftreten von mehreren bzw. das Auftreten eines bestimmten Risikofaktors bei einem Individuum das Ausmaß der Koronararteriosklerose verstärkt. Bei der Überprüfung der Häufigkeit des Auftretens der einzelnen Risikofaktoren ergab sich, daß lediglich 3 Patienten Nichtraucher waren und nur 3 Patienten das Merkmal "Hyperurikämie" aufwiesen. Diese Tatsache führte zur Herausnahme der Risikofaktoren "Nikotin" und "Hyperurikämie" bei der weiteren Untersuchung. Es verblieben die Faktoren "Adipositas", "Hypertonie", "Diabetes mellitus", "Hyperlipidämie" und "familiäre Belastung".

Mit dem χ^2 -Test wurde als erstes geprüft, ob eine Abhängigkeit bzw. Unabhängigkeit zwischen steigender Risikofaktorenzahl und der Schwere der Koronararteriosklerose besteht. Das Untersuchungskollektiv wurde in 3 Gruppen eingeteilt von ≤ 100 , $100 - 180$ und ≥ 180 Punkten. Es ergaben sich folgende Daten:

Anzahl d. Fakt. Punkte	1	2	3	4	Σ
≤ 100	0	3	2	1	6
$100 - 180$	3	4	6	2	15
≥ 180	3	0	3	1	7

Tab. 17. Ausmaß der Koronarsklerose und Anzahl der Risikofaktoren

Der χ^2 -Test bestätigte die Nullhypothese

"Unabhängigkeit"

mit $p < 0,05$. Dies bedeutet, daß mit steigender Anzahl der Risikofaktoren - unerwarteterweise - keine Verschlechterung der Koronararteriosklerose feststellbar war. Ebenso wurde getestet, ob das Auftreten eines bestimmten Risikofaktors zur Zunahme der koronaren Gefäßkrankheit führt. Die gewonnenen Daten sind in den folgenden Tabellen 18 bis 22 dargestellt.

Adipo- sitas Punkte			Σ
	vorhanden	nicht vorhanden	
≤ 100	5	1	6
100 - 180	9	6	15
≥ 180	3	4	7
Σ	17	11	28

Tab. 18. Adipositas und Ausmaß der Koronarsklerose bei 28 untersuchten Patienten

Hyper- tonie Punkte			Σ
	vorhanden	nicht vorhanden	
≤ 100	3	3	6
100 - 180	8	7	15
≥ 180	3	4	7
Σ	14	14	28

Tab. 19. Hypertonie und Ausmaß der Koronararteriosklerose bei 28 Patienten

Diabetes mell. Punkte	vorhanden	nicht vorhanden	Σ
≤ 100	4	2	6
100 - 180	9	7	15
≥ 180	5	2	7
Σ	17	11	28

Tab. 20. Diabetes mellitus und Ausmaß der koronaren Herzkrankheit beim Untersuchungskollektiv

Hyperlipidäm. Punkte	vorhanden	nicht vorhanden	Σ
≤ 100	4	2	6
100 - 180	11	4	15
≥ 180	5	2	7
Σ	20	8	28

Tab. 21. Hyperlipidämie und Ausmaß der Koronarsklerose bei 28 Patienten

famil. Bel. Punkte	vorhanden	nicht vorhanden	Σ
≤ 100	4	2	6
100 - 180	9	6	15
≥ 180	4	3	7
Σ	17	11	28

Tab. 22. Familiäre Belastung und Ausmaß der Koronarsklerose beim Untersuchungskollektiv

In allen 5 Fällen bestätigte der χ^2 -Test jeweils die Nullhypothese

"Unabhängigkeit"

($p < 0,05$), was bedeutet, daß mit zunehmender Schwere der Koronararteriosklerose der jeweilige Risikofaktor nicht signifikant häufiger auftrat.

Die Ursache der oben zitierten nicht unbedingt zu erwartenden Ergebnisse könnte im vergleichsweise geringen Stichprobenumfang von 28 Patienten liegen. Möglicherweise würde eine umfangreichere Studie andere Resultate liefern.

Im nächsten Untersuchungsschritt galt es, nach einem Zusammenhang zwischen dem Auftreten einzelner Risikofaktoren und ihrem eventuellen Einfluß auf den HDL-Cholesterin-Wert bzw. den LDL-HDL-Quotienten zu suchen. Die Parameter "Nikotin" und "Hyperurikämie" wurden aus den o. g. Gründen auch diesmal ausgeklammert. Der Anwendung der Tests lagen jeweils lediglich die Meßwerte der Präzipitationsmethode zugrunde. Die HDL-Cholesterin-Werte wurden in 3 Gruppen von 10 - 20, 20 - 32 und 32 - 50, die LDL-HDL-Werte ebenfalls in 3 Gruppen von 2,5 - 6, 6 - 8 und 8 - 10 aufgeteilt. Auf diese Weise ergaben sich folgende Daten:

HDL-Chol. mg/dl Risikofakt.	10 - 20	20 - 32	32 - 50	Σ
Adipositas	4	8	5	17
Hypertonie	2	8	4	14
Diabetes mell.	6	8	3	17
Hyperlipidämie	6	9	4	19

Tab. 23. Risikofaktoren und Ausmaß der HDL-Cholesterin-Veränderung

LDL/HDL Risikofakt.	2,5 - 6,0	6,0 - 8,0	8,0 - 10	Σ
Adipositas	7	7	3	17
Hypertonie	5	5	4	14
Diabetes mell.	6	5	6	17
Hyperlipidämie	7	4	8	19

Tab. 24. Risikofaktoren und Ausmaß der LDL-HDL-Veränderung

Die Verteilung der Patienten auf die Risikofaktoren und die HDL-Cholesterin bzw. LDL-HDL-Gruppen wurde mit Hilfe des χ^2 -Testes auf Homogenität geprüft. In jedem Fall wurde dabei die Nullhypothese

"Homogenität"

angenommen ($p < 0,05$). Daraus folgt, daß ein bestimmter Risikofaktor in Gruppen mit niedrigem HDL-Cholesterin bzw. hohem LDL-HDL-Quotienten nicht signifikant häufiger auftrat als in Gruppen mit hohem HDL-Cholesterin bzw. niedrigem LDL-HDL-Quotienten.

Es schließt sich die Frage an, ob das Hinzutreten eines bestimmten Risikofaktors zu einem schon vorhandenen eine Verschlechterung der Koronararteriosklerose oder eine Verminderung des HDL-Cholesterins bzw. eine Erhöhung des LDL-HDL-Quotienten bewirkt. Auch diese Frage ließ sich mit dem χ^2 -Test nur negativ beantworten ($p < 0,05$).

1976 zeigte die "Tromsø heart study" [55] , daß die relativ hohe Mortalität an koronarer Herzkrankheit eng korreliert war mit einer Hypercholesterinämie. 1978 wies Jenkins [22] an 41 koronarangiographierten Patienten eine negative Korrelation zwischen HDL-Cholesterin und dem Schweregrad der Koronarsklerose nach. 1980 erkannten Zimmer et al. [61] den LDL-HDL-Quotienten als offensichtlich bedeutsameren Risikoindikator für Koronarsklerose als HDL-Cholesterin. 1981 wiesen Mertz et al. [30] darauf hin, daß den Lipoproteinen und insbesondere den Apolipoproteinen eine entscheidende Rolle als Diskriminatoren für ein atherogenes Risiko zukomme.

Das Ziel der vorgelegten Untersuchung bestand darin, Korrelationen zwischen der Koronarsklerose und den HDL-Cholesterin-Werten bzw. den LDL-HDL-Quotienten bei 28 koronarangiographierten männlichen Patienten im Alter von 40 bis 65 Jahren herzustellen.

Weiterhin wurde nach einem Zusammenhang zwischen der Dauer der Angina pectoris und dem Koronarsklerosegrad, der HDL-Cholesterin-Konzentration und dem LDL-HDL-Quotienten gesucht.

Ein letzter Untersuchungsaspekt galt den Risikofaktoren und ihrem Einfluß auf Koronarsklerosegrad, HDL-Cholesterin und LDL/HDL.

Die folgende Graphik stellt die einzelnen Parameter, deren Interaktionen im Kapitel 3 statistisch beschrieben wurden, im Überblick dar.

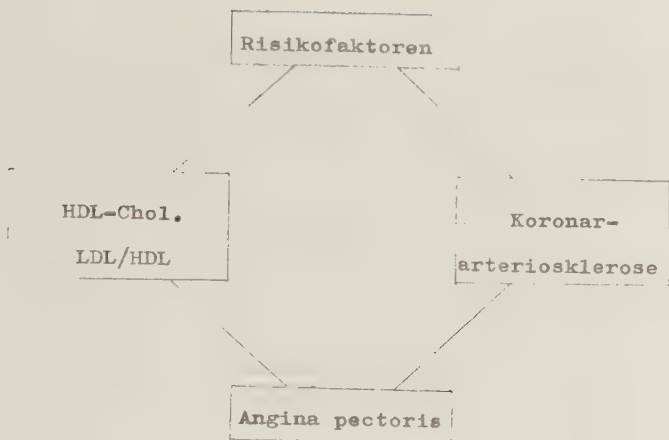


Abb. 26. Untersuchungsparameter im Überblick

Zunächst galt es, einen signifikanten Unterschied zwischen den HDL-Cholesterin-Konzentrationen bzw. den LDL-HDL-Quotienten der an Koronarsklerose erkrankten Patienten und dem Vergleichskollektiv nachzuweisen. Die HDL-Cholesterin-Werte bzw. die LDL-HDL-Quotienten des Untersuchungskollektivs lagen im Vergleich zur Kontrollgruppe tatsächlich erniedrigt bzw. erhöht vor. Dieses Ergebnis unterstützt somit die schon von Miller [32] , Jenkins [22] und anderen Autoren [3,5,14,31] untersuchte Hypothese, daß es sich beim HDL-Cholesterin um einen Risikoindikator für koronare Herzkrankheit handele. Das Ergebnis der LDL-HDL-Quotienten-Verteilung läßt eine ähnliche Bedeutung des Quotienten vermuten. Dabei sind die absolut erreichten Meßergebnisse weniger von Interesse als die Tendenz, die durch die einzelnen Ergebnisse aufgezeigt wird.

Das Ergebnis einer quantitativen Messung wird dadurch interpretiert, daß die Verteilung der Meßwerte auf Normalverteilungseigenschaft hin überprüft wird. Bildet man nämlich für ein stetiges Merkmal aufgrund der gemessenen Werte eine Häufigkeitsverteilung, so weist diese im allgemeinen eine mehr oder weniger charakteristische, symmetrische oder unsymmetrische Glockenform auf, die sogenannte Normalverteilung, deren zentrale Bedeutung darin besteht, daß die Summe von unabhängigen, beliebig verteilten Zufallsvariablen annähernd normalverteilt ist, und zwar umso besser, je größer die Anzahl der Meßwerte [48] ist.

Im vorliegenden Falle konnte eine Normalverteilung für folgende Verteilungen angenommen werden:

- 1) HDL-Cholesterin-Verteilung (Elektrophorese) der Patienten mit koronarer Herzkrankheit
- 2) HDL-Cholesterin-Verteilung (Elektrophorese) der Kontrollgruppe
- 3) LDL-HDL-Verteilung (Elektrophorese) der Patienten mit Koronarerteriosklerose
- 4) LDL-HDL-Verteilung (Präzipitationsmethode) der Kontrollgruppe
- 5) Verteilung der Koronarsklerose-Punkte bei den Patienten mit koronarer Herzkrankheit

Bei den übrigen Verteilungen wurde die Normalverteilungshypothese abgelehnt. Der Grund dafür liegt mit Verweis auf das oben Gesagte am ehesten im relativ kleinen Stichprobenumfang begründet. Die Normalverteilungshypothese wurde in diesen Fällen jeweils nur grenzwertig verworfen, so daß eine Untersuchung mit größerem Stichprobenumfang nötig wäre, um diese Frage weiter zu klären.

Besonders hinzuweisen ist auf die Normalverteilung der Koronarsklerose-Punkte nach Barmeyer [2] (Kap. 3.5 und 3.6). Die Annahme der Normal-

verteilung spricht u. a. dafür, daß es sich bei dem von Barmeyer [2] ausgearbeiteten Punkteschema zur Quantifizierung der Koronararteriosklerose um eine den Anforderungen angemessene Methode handelt und von daher entsprechend aussagekräftig ist.

Zur Darstellung der Verteilungen der LDL-HDL-Quotienten bzw. der HDL-Cholesterin-Werte - es handelt sich dabei um stetige Merkmale - war es nötig, Gruppierungen der Meßwerte vorzunehmen. Denn das Prinzip einer solchen Untersuchung liegt darin, daß man von Datenverteilungen eines zahlenmäßig begrenzten Kollektivs auf die Verteilung des gleichen Merkmales innerhalb eines unendlich großen Kollektivs schließen kann. Dabei müssen die vorgenommenen Gruppierungen individuell an die einzelne Verteilung angepaßt werden. Von daher ist es zu verstehen, daß z. B. im Falle der LDL-HDL-Quotienten-Verteilung 4 verschiedene Gruppierungen durchgeführt wurden.

Es gilt dabei jedoch, folgendes zu bedenken: Jede Messung stellt grundsätzlich eine Zählung dar; jeder Meßwert liegt innerhalb eines bestimmten Intervalles bzw. bildet selbst eine Intervallgrenze. Vorher "nicht gruppierte Daten" werden im Laufe des Meßvorganges klassifiziert, d. h. gruppiert. Je gröber der Meßvorgang, desto größer der Gruppierungseffekt. Eigentlich "gruppierte Daten" - sowie im vorliegenden Falle - werden zweimal klassifiziert; einmal bei der Messung, ein zweites Mal während der Auswertung. Zufallsvariablen, die tatsächlich jede Zahl als Wert annehmen können, gibt es also nicht. Sie stellen in der Regel eine zweckmäßige Idealisierung dar [48].

Die Überprüfung der Korrelationen zwischen den LDL-HDL-Quotienten bzw. den HDL-Cholesterin-Werten und den Koronarsklerose-Punkten des Untersuchungs-

kollektivs ergab eine positive Korrelation zwischen LDL/HDL und der Koronararteriosklerose ($r_{\text{Fällung}}=0,56$, $r_{\text{Elektrophorese}}=0,43$) bzw. eine negative Korrelation zwischen HDL-Cholesterin und der Koronarsklerose ($r_{\text{Fällung}}=-0,52$, $r_{\text{Elektrophorese}}=-0,42$). Die Streuung der Daten kommt in den Korrelationskoeffizienten zum Ausdruck.

Die von Zimmer et al. [61] in ihrem Aufsatz über "Das LDL-HDL-Verhältnis bei Patienten mit Koronarsklerose" angesprochene Bedeutung von LDL/HDL als Indikator für Koronarsklerose wird auch in der vorliegenden Untersuchung bestätigt. Daß die Bedeutung des LDL-HDL-Quotienten als Risikoindikator jedoch größer ist als diejenige des HDL-Cholesterins, kann aufgrund der geringen Differenz der entsprechenden Korrelationskoeffizienten nicht eindeutig verifiziert werden. Jedoch läßt die Tatsache, daß überhaupt eine Differenz zwischen den jeweiligen Korrelationskoeffizienten besteht - und zwar bei beiden durchgeführten Methoden -, die angesprochene Vermutung durchaus zu. Auch in diesem Falle wäre daher eine Überprüfung dieser Hypothese an einem umfangreicheren Patientenkollektiv erforderlich.

In den Kapiteln 3.9 bis 3.11 finden sich Aussagen über die Beziehungen des LDL-HDL-Quotienten, zum Ausmaß der Koronarsklerose und zur Lokalisation der koronaren Herzkrankheit. Eindeutig ist ein Anstieg der LDL-HDL-Werte mit steigendem Gefäßbefall festzustellen, wobei bemerkenswerterweise die Erhöhung der LDL-HDL-Werte im Übergang von der Kontrollgruppe zur Patientengruppe mit Befall einer einzigen Koronararterie am größten ist.

Differenziertere Aussagen gestattet die Untersuchung

der Beziehungen zwischen den LDL-HDL-Quotienten und der Lokalisation der einzelnen Stenosen. Mit ansteigendem LDL/HDL kommt es in allen Koronararterien zu einer verstärkten Ausprägung der Koronarsklerose. Ein erhöhter LDL-HDL-Quotient wirkt sich also nicht nur auf die Anzahl der befallenen Gefäße aus, sondern ebenso auf den Schweregrad der Koronarsklerose in jeder einzelnen Koronararterie. Auch hier muß darauf hingewiesen werden, daß nicht so sehr die einzelne Messung oder Einzelheiten in der entsprechenden Graphik von Bedeutung sind, sondern vielmehr die Tendenz, die erkennbar wird.

Die Frage nach einem Zusammenhang zwischen Angina pectoris-Symptomatik und dem Ausmaß der Koronarsklerose, den HDL-Cholesterin-Werten und den LDL-HDL-Quotienten wird in allen drei Punkten negativ beantwortet. So kann die Angina pectoris nur als ein unzureichender Indikator für Koronarsklerose betrachtet werden. Damit stimmen Beobachtungen überein, die zeigen, daß Patienten mit koronarangiographisch bestätigter ausgeprägter Koronarsklerose nie über Schmerzsensationen klagten, während andererseits Patienten mit starker Angina pectoris nur geringe koronarmorphologische Veränderungen aufwiesen. Das Ziel dieser Arbeit erfordert es, auch auf die Rolle der Risikofaktoren innerhalb des untersuchten Kollektivs einzugehen.

Viele epidemiologische Studien haben in der Vergangenheit sichere Risikofaktoren als Ursachen für Herz-Kreislauf-Erkrankungen erkannt. Zu diesen Risikofaktoren zählen Nikotinkonsum, Hypertonie, Hyperlipidämie, Hyperurikämie, Adipositas, Diabetes mellitus und genetische Faktoren. Aber auch mangelnde körperliche Aktivität konnte in den letzten Jahren als Risikofaktor für koronare Herzkrankheit herausge-

stellt werden, wie Enger, Herbjørnsen u. a. in ihrer Studie [13] über den Einfluß von körperlicher Aktivität auf die Lipoproteine des Plasmas nachgewiesen haben. Keineswegs muß jedoch ein als Risikofaktor erkannter Parameter bei einer Person zur Ausbildung der koronaren Herzkrankheit führen, was deutlich das Multifaktorielle in der Kausalkette der Pathogenese kardiovaskulärer Erkrankungen und der Arteriosklerose zeigt.

In der vorliegenden Untersuchung konnte jedoch weder mit steigender Anzahl der Risikofaktoren, noch mit Auftreten eines bestimmten Risikofaktors eine Verschlechterung der koronaren Herzkrankheit festgestellt werden. Dabei wurden die Risikofaktoren "Adipositas", "Hypertonie", "Diabetes mellitus", "Hyperlipidämie" und "familiäre Belastung" überprüft.

Dieses eigentlich eher überraschende Ergebnis stimmt mit Resultaten überein, die schon 1979 Opherk et al. [41] veröffentlichten. In der zitierten Untersuchung wurde bei 196 wegen pectanginöser Beschwerden koronarangiographierten Patienten das Koronarskleroseausmaß ermittelt. Die Risikofaktoren Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperurikämie und Adipositas zeigten dabei keine Beziehung zum Schweregrad der Koronarsklerose.

Ferner konnte in der vorliegenden Untersuchung festgestellt werden, daß ein bestimmter Risikofaktor in Gruppen mit niedrigem HDL-Cholesterin bzw. hohem LDL-HDL-Quotienten nicht signifikant häufiger auftritt. Auch das Hinzutreten eines bestimmten Risikofaktors zu einem schon vorhandenen führt weder zu einer Verschlechterung der koronaren Herzkrankheit, noch zum Abfall des HDL-Cholesterins bzw. Anstieg des LDL-HDL-

Quotienten. Diese Ergebnisse waren ebenfalls überraschend.

Infolge des relativ kleinen Patientenkollektivs kann die vorliegende Untersuchung diese Aussagen jedoch nicht endgültig klären. Vielmehr sollten die Ergebnisse Anlaß zu einer erneuten Überprüfung geben.

Wie schon eingangs erwähnt, erfolgte die HDL-Cholesterin-Bestimmung mit Hilfe zweier verschiedener Methoden, der Präzipitationsmethode und der Elektrophorese, die nun miteinander verglichen und diskutiert werden sollen. Interessant ist z. B. die Frage, ob prinzipiell die Meßwerte der einen Methode größer bzw. kleiner sind als diejenigen der anderen Methode. HDL-Cholesterin nahm im Mittel folgende Werte an:

Untersuchungskollektiv

Präzipitationsmethode	25,6 mg/dl
Elektrophorese	26,2 mg/dl

Vergleichskollektiv

Präzipitationsmethode	37,0 mg/dl
Elektrophorese	33,3 mg/dl

Betrachtet man die Mittelwerte der HDL-Cholesterin-Konzentration (HDL^{Fällung} und HDL^{Elektrophorese}) nur innerhalb einer einzigen Untersuchungsgruppe, so stellt man fest, daß im Falle des Patientenkollektivs mit koronarer Herzkrankheit der mittels Elektrophorese erzielte Wert höher liegt als der durch die Präzipitationsmethode gewonnene; umgekehrte Verhältnisse innerhalb der Kontrollgruppe.

Die mit Hilfe der Elektrophorese ermittelten Werte scheinen folglich nicht grundsätzlich größer bzw. kleiner zu sein als die mittels Präzipitationsmethode erzielten. Allerdings gilt zu bedenken, daß die Mittelwerte des Untersuchungskollektivs mit 25,6 mg/dl bzw. 26,2 mg/dl sehr dicht beieinander liegen, so daß bei Untersuchungen an einem größeren Kollektiv der

HDL-Cholesterin-Wert Fällung durchaus auch größer als der HDL-Cholesterin-Wert Elektrophorese sein könnte.

Die Überprüfung der Verteilungen der HDL-Cholesterin-Werte innerhalb der beiden Untersuchungskollektive auf Normalverteilungseigenschaft ergab eine Normalverteilung für das Untersuchungskollektiv und die Kontrollgruppe bei den meisten elektrophoretisch erzielten Werten. Im Gegensatz dazu konnte eine Normalverteilung bei den mittels Präzipitationsmethode gewonnenen Daten in den meisten Fällen grenzwertig nicht bestätigt werden.

Beide Methoden sind leicht und schnell zu erlernen. Sie sind jeweils von einer einzelnen Person durchführbar. Zeitlich ist die Elektrophorese mit 4 1/2 Stunden Dauer bedeutend aufwendiger als die Präzipitationsmethode (max. 2 Stunden). Auch die finanzielle Belastung liegt bei der Elektrophorese höher.

Die Elektrophorese liefert in einem Arbeitsgang HDL-, LDL- und VLDL-Konzentrationen, wobei Gesamt-Cholesterin in die densitometrische Auswertung der drei genannten Parameter mit eingeht.

Mit Hilfe der Präzipitationsmethode gelangt man nur zu einem Analysenwert, dem HDL-Cholesterin. Die Gesamt-Cholesterin-Bestimmung ist im gleichen Arbeitsgang in zusätzlichen Analysenansätzen möglich. Der LDL-Cholesterin-Wert errechnet sich aus der Friedewald-Formel, in die die Triglycerid-Konzentration noch zusätzlich eingeht (Kap. 2.2).

Besondere Störfaktoren werden für die Elektrophorese von Seiten des Herstellers nicht genannt. Während bei Anwendung der Präzipitationsmethode z. B. trübe Seren vor der Bestimmung verdünnt werden müssen. Eine ausreichende Genauigkeit ist bis 300 mg% Triglyceride gegeben. Gestört wird die Bestimmung durch

hämolytische Seren und stark reduzierende Substanzen wie Ascorbinsäure, α -Methyldopa und Nikotinsäure. Die statistische Qualitätskontrolle (Präzision) der Präzipitationsmethode weist einen Variationskoeffizienten von 4,6 % auf [27].

Ein Vorteil beider Methoden liegt darin, daß der Zentrifugationsüberstand bis zur Analyse mehrere Tage gelagert werden kann.

Im Rahmen einer Methodendiskussion sollte es nicht versäumt werden, auf die Fehlermöglichkeiten hinzuweisen, die bei der Ausführung von Analysen im Laboratorium auftreten können. Teils werden durch solche Fehler einzelne Resultate, teils die Ergebnisse ganzer Analysenserien verfälscht. Unterschieden werden [45] :

- 1) zufällige Fehler
- 2) systematische Fehler
- 3) grobe Fehler

zu 1) Analysiert man die gleiche Probe mehrmals, so streuen die Meßwerte um einen Mittelwert $\bar{x}$, der sich in Abhängigkeit von der Anzahl der durchgeführten Analysen dem nicht exakt zu messenden "wahren Analysenwert" der Probe immer mehr nähert. Dabei wird für die Verteilung der Meßwerte eine Normalverteilung angenommen. Die Größe der zufälligen Fehler läßt sich aus der Streuung von Doppelanalysen der gleichen Probe abschätzen. In der vorliegenden Untersuchung wurden regelmäßig jedoch keine Doppelbestimmungen durchgeführt, so daß eine Abschätzung des Ausmaßes zufälliger Fehler nicht möglich ist. Zufällige Fehler sind unvermeidbar. Die erreichbare Präzision hängt ab vom Untersucher, der ausgewählten Methode, den verwendeten Meßgeräten u.a.

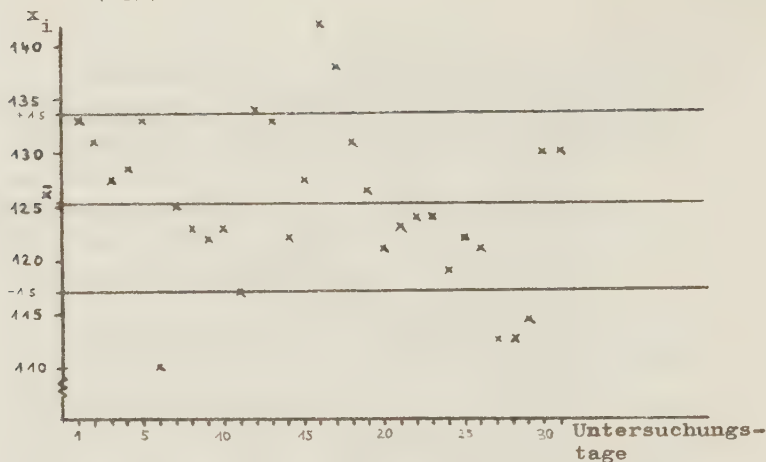
zu 2) Systematische Fehler sind vermeidbar. Sie bewirken die Abweichung aller Ergebnisse einer Analysenserie in einer Richtung vom "wahren Wert". In einem solchen Falle lägen alle bestimmten Werte z. B. zu niedrig. Ursachen sind Eichfehler bei Meßgeräten, Verwendung fehlerhaft hergestellter Bestimmungslösungen, falsche Inkubationszeiten u. a.

Der Erkennung systematischer Fehler dient das Mitführen von Kontrollproben mit bekannten Analysedaten, die in Referenzlaboratorien mit möglichst spezifischen Methoden und größter Sorgfalt ermittelt wurden. Von den Herstellerfirmen werden die Analysedaten (Mittelwerte und Streuungen) angegeben. In jeder Analysenserie sollten also Kontrollproben der zu bestimmenden Substanz untersucht werden. Liegen die Ergebnisse innerhalb der vom Hersteller angegebenen Grenzen $\bar{x} - 2s$ und $\bar{x} + 2s$ (s =Standardabweichung) für die betreffende Methode, so ist das Analysensystem "unter Kontrolle".

In der vorliegenden Studie erfolgte an jedem Untersuchungstag die Bestimmung der Cholesterin- und HDL-Cholesterin-Werte eines Kontrollserums. Verwendet wurde das Kontrollserum "Precilip" der Firma Boehringer Mannheim GmbH Diagnostica. Die Richtigkeitskontrolle konnte jedoch nur für die Präzipitationsmethode durchgeführt werden, da für die Lipoproteinelektrophorese keine Kontrollseren vorlagen.

Die ermittelten Cholesterin- und HDL-Cholesterin-Werte des Kontrollserums wurden nach Abschluß der Untersuchungsreihe mit dem von der Herstellerfirma angegebenen Sollwert verglichen. Dabei ergab sich folgendes Bild (Abb. 27):

Chol. (mg%)



$$\text{Standardabweichung: } s = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum (y_i - \bar{y})^2} = 4,99 \text{ mg/dl}$$

Variations-

$$\text{koeffizient: } V = \frac{100 \cdot s}{\bar{y}} = 15,33 \%$$

Abgesehen von zwei geringfügig abweichenden Werten lagen alle ermittelten Analysedaten im Vertrauensbereich von 25,9 - 40,8 mg/dl. Der Mittelwert $\bar{y}$ wich vom Sollwert 33,3 mg/dl nur wenig ab. Jedoch streuen die HDL-Cholesterin-Kontrollwerte stärker um den Mittelwert $\bar{y}$ als die Cholesterin-Werte um $\bar{x}$. Die aufgeführten Resultate zeigen, daß das System "unter Kontrolle" ist.

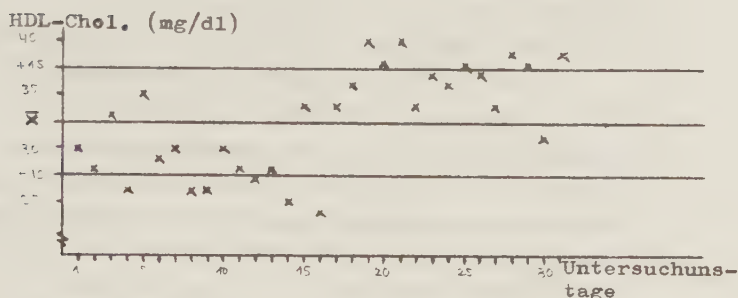


Abb. 28. HDL-Cholesterin-Werte des Kontrollserums an 31 Untersuchungstagen

zu 3) Grobe Fehler entstehen durch Unachtsamkeit des Analytikers. Ursachen können z. B. Verwechslungen von Pipetten oder Reagenzien sein. Die Fehler sind nur durch Sorgfalt und organisatorische Maßnahmen zu vermeiden.

5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie wurden die Beziehungen zwischen HDL-Cholesterin bzw. dem LDL-HDL-Quotienten und dem Schweregrad der Koronararteriosklerose von 28 männlichen Patienten im Alter von 40 bis 65 Jahren, die koronarangiographiert worden waren, untersucht. Das Ausmaß der Koronararteriosklerose konnte mit Hilfe des von Barmeyer [2] entwickelten Punkteschemas (Tab. 1) quantifiziert werden. Der jeweils ermittelte Koronarsklerose-Punkteindex basiert auf Anzahl, Ausmaß und Lokalisation von Stenosen im Bereich der Koronararterien.

Weitere Untersuchungen betrafen den Zusammenhang zwischen der Dauer der Angina-pectoris-Beschwerden und dem Ausmaß der Koronarsklerose, den LDL-HDL-Quotienten und den HDL-Cholesterin-Werten.

Ein letzter Aspekt galt der Rolle der Risikofaktoren.

Als Kontrollgruppe dienten 29 Patienten, die keinen Hinweis auf Koronararteriosklerose boten.

Folgende Ergebnisse wurden dabei erzielt:

- 1) Bei Patienten mit Koronararteriosklerose liegt ein signifikant kleinerer HDL-Cholesterin-Wert bzw. größerer LDL-HDL-Quotient vor als beim Kontrollkollektiv.
- 2) Die Plasmakonzentration von HDL-Cholesterin weist eine negative Korrelation zum Ausmaß der Koronararteriosklerose auf.
- 3) Zwischen dem LDL-HDL-Quotienten und dem Schweregrad der Koronarsklerose besteht eine positive Korrelation.
- 4) Die Bedeutung des LDL-HDL-Quotienten als Risikoindikator für die koronare Herzkrankheit ist vermutlich größer als die Bedeutung des HDL-Cholesterins.

- 5) Mit steigendem LDL-HDL-Quotienten kommt es zu einer Zunahme der Anzahl der koronarsklerotischen Gefäße.
- 6) Eine positive Korrelation besteht zwischen dem LDL-HDL-Quotienten und dem Koronarsklerose-schweregrad jeder einzelnen Koronararterie.
- 7) Kein Zusammenhang ist erkennbar zwischen der Dauer der Angina-pectoris-Symptomatik und dem Ausmaß der Koronararteriosklerose, sowie den LDL-HDL-Quotienten bzw. den HDL-Cholesterin-Werten.
- 8) Eine Verschlechterung der koronaren Herzkrankheit kann weder mit steigender Anzahl von Risikofaktoren, noch bei Auftreten eines bestimmten Risikofaktors festgestellt werden.
- 9) Ein bestimmter Risikofaktor tritt in Gruppen mit niedrigem HDL-Cholesterin-Wert bzw. hohem LDL-HDL-Quotienten nicht signifikant häufiger auf als in Gruppen mit hohem HDL-Cholesterin bzw. niedrigem LDL-HDL-Quotienten.
- 10) Das Hinzutreten eines bestimmten Risikofaktors zu einem schon vorhandenen führt weder zu einer Verschlechterung der koronaren Herzkrankheit, noch zu einem Abfall des HDL-Cholesterin-Wertes bzw. Anstieg des LDL-HDL-Quotienten.

Die aufgeführten Ergebnisse zeigen, daß das Koronararteriosklerose-Risiko einfach durch die Bestimmung von HDL-Cholesterin bzw. LDL/HDL abgeschätzt werden kann. Dagegen scheint die Bedeutung der Risikofaktoren und der Angina-pectoris-Symptomatik eher in den Hintergrund zu treten.

Literaturverzeichnis

- [1] Boehringer Mannheim GmbH Diagnostika, Ausg. 3/77
und 5/79
Arbeitsvorschrift "Test-Combination Cholesterin"
und "Test-Combination HDL-Cholesterin"

- [2] BARMEYER, J. P.
Punkteschema zur Quantifizierung der Koronar-
arteriosklerose (persönl. Mitteilung)

- [3] BARBORIAK, J. J.
Br. Med. J., 2, 6141, 897, 1978
HDL cholesterol and coronary artery occlusion

- [4] BATES, C. J., MANDAL, A. R., u. COLE, T. J.
Lancet, 2, 8038, 611, 1977
HDL cholesterol and vitamin-C status

- [5] BERCHTOLD, P., u. BERGER, M.
Dtsch. med. Wschr., 40, 103, 1537 - 1540, 1978
HDL-Cholesterin, ein Schutzfaktor gegen die
koronare Herzkrankheit

- [6] BLUM, C. B., LEVY, R. I., EISENBERG, S., HALL, M.,
GOEBEL, R. H., u. BERMAN, M.
J. Clin. Invest., 60, 4, 795 - 807, 1977
High density lipoprotein metabolism in man

- [7] BOYD, G. W.
Med. Hypotheses, 4, 5, 411 - 419, 1978
Stress and disease: The missing link.
A vasospastic theory.

- [8] BURSTEIN, M., SCHOLNICK, H. R., u. MORFIN, R.
Lipid Res., 11, S. 583, Memphis 1970,
Rapid methods for the isolation of lipoproteins
from human serum by precipitation with polyanions
- [9] COBB, Sh. A., u. SANDERS, J. L.
Clin. Chem., 24, 7, 1116 - 1120,
New York 1978
Enzymic determination of cholesterol in serum
lipoproteins separated by electrophoresis
- [10] CREMER, P., SEIDEL, D., STOCKER, W.,
THIESS, A. M., u. GILLMANN, H.
Dtsch. med. Wschr., Nr. 49, 1639 - 1644, 1980
Zur Problematik des Fettstoffwechsels
- [11] DLUZNIIEWSKA, K. et al.
Przegl. Lek., 35, 4 - 5, S. 412 - 414, 1978
- [12] Editorial
Lancet, 2, 8103, 1291 - 1292, London 12/1978
High-density lipoprotein and atheroma
- [13] ENGER, S. C., HERBJØRNSSEN, K., ERIKSEN, J.,
u. FRETLAND, A.
Scand. J. clin. Lab. Invest., 37, 3, 251 - 255,
Oslo 1977
High-density lipoproteins (HDL) and physical
activity
- [14] ENGER, Sven Chr. et al.
Artery, 5, 2, 170 - 181, 1979
High-density lipoprotein cholesterol and
myocardial infarction or sudden coronary death

- [15] VAN GENT, C. M., VAN DER VOORT, H., u. HESSEL, L. W.
Clin. Chim. Acta, 88, 1, 155 - 162, .
Amsterdam 8/78
High-density lipoprotein cholesterol, monthly
variation and association with cardiovascular
risk factors in 1000 forty-year-old Dutch
citizens

- [16] GRABNER, W., GRONAUER, W., BERG, G., u. BERGNER, D.
Clin. Chim. Acta, 28, 299 - 310, 1970
Mikrolipidelektrophoresen auf Celluloseacetat-
folien

- [17] GRETEN, H., LANG, P. D., u. SCHETTLER, G.
Verlag G. Witzstrock 1979,
Internationales Symposium, Wien 12. - 13. 5. 79,
Lipoproteine und Herzinfarkt

- [18] GRETEN, H., SEIDEL, D., WALTER, B., u. KOLBE, J.
Dtsch. med. Wschr., 95, 1716 (1970)
Lipoprotein electrophoresis in the diagnosis
of the hyperlipoproteinaemias

- [19] GORDON, T., CASTELLI, W. P., DOYLE, J. T., HAMES, C.,
HJORTLAND, M. C., HULLEY, S. B., KATAN, A., u.
TITTEL, W. J.
Circulation, 55, 5, 767 - 772, 5/77
HDL cholesterol and other lipids in coronary
heart disease

- [20] HATCH, F. T., LINDGREN, F. T., ADAMSON, G. L.,
JENSEN, L. C., WONG, A. W., u. LEVY, R. I.
J. Lab. Clin. Med., 81, 946 - 959 (1973)
Quantitative agarose gel electrophoresis of
plasma lipoproteins

- [21] HULLEY, S. B., COHEN, R., u. WIDDOWSON, G.
Jama, 238, 21, 2269 - 71, Chicago 11/77
Plasma high-density lipoprotein cholesterol level

- [22] JENKINS, P. J., HARPER, R. W., u. NESTEL, P. J.
Br. Med. J., 2, 6134, 388 - 391, London 1978
Severity of coronary atherosclerosis related
to lipoprotein concentration

- [23] LOPES-VIRELLA, M. F., STONE, P., ELLIS, S.,
u. COLWELL, J. A.
Clin. Chem., 23, 5, 882 - 884, New York 1977
Cholesterol determination in high-density
lipoproteins separated by three different
methods

- [24] KANNEL, W. B., CASTELLI, W. P., GORDON, T.,
MCNAMARA, P.
Ann. Intern. Med., 74, 1, 1971
Serum cholesterol, lipoproteins and risk of
coronary heart disease

- [25] KLIMOV, A. N.
Dtsch. Z. Verdau.-Stoffwechselkr., 38, 5,
231 - 233, 1978

- [26] MAREK, H., KUKLINSKI, B., GROSSMANN, K.,
KELLNER, K., RÖDENBECK, M., u. GÖBEL, S.
Ber. Ges. Inn. Med., 32, 13, 199 - 201,
Leipzig 1977
Tracerkinetische Untersuchungen des Cholesterol-
stoffwechsels bei Patienten mit Hypercholesterol-
ämie

- [27] MAY, B.
Persönliche Mitteilung

- [28] MERTZ, D. P., u. GÖHMANN, E.
Med. Klin., 74, 22, 866 - 870, 1979
Lipoproteinanalytik

- [29] MERTZ, D. P.
Lebensversicherungsmedizin, 31, 151 - 155, 1979
Verbesserte Diagnostik von Lipoproteinen mit
vasoprotektiven und vasoaggressiven Eigenschaften

- [30] MERTZ, D. P., GÖHMANN, E., u. OSTERTAG, J.
Med. Welt, 32, 43, 1611 - 1615, 1981
Differentialeinsatz von Apolipoproteinen und
Lipoproteinen als Diskriminatoren für ein
atherogenes Risiko

- [31] MILLER, G. J., MILLER, N. E., u. ASHCROFT, M. T.
Clin. Sci. Mol. Med., 51, 5, 475 - 82, 1976
Inverse relationship in Jamaica between ...

- [32] MILLER, G. J., u. MILLER, N. E.
Lancet, 1, 16, 1975
Plasma high-density lipoproteins and development
of ischaemic heart disease

- [33] MILLER, N. E., THELLE, D. S., FJØRDE, O. H., MJØS, O.
Lancet, 2, 8019, 965 - 68, London 1977
The Tromsø heart-study

- [34] MILLER, N. E., NESTEL, P. J., u. CLIFTON-BLIGH, P.
Adv. Exp. Med. Biol., 82, 294 - 96, 1977
Relationships between plasma lipoprotein ...

- [35] MJØS, O.
Scand. J. clin. Lab. Invest., 37, 3, 191 - 93,
Oslo 1977
High-density lipoprotein and coronary heart
disease

- [36] MOORE, R. B. et al.
Atherosclerosis, 32, 2, 101 - 119, 1979
Plasma lipoproteins and coronary arteriography
in subjects in the program on the surgical control
of the hyperlipidemias

- [37] NESTEL, P. J., u. POYSER, A.
Atherosclerosis, 30, 3, 177 - 183, 1978
Cholesterol content of the human atrium ...

- [38] NEUBECK, W., WIELAND, H., HABENICHT, A., MÜLLER, P.,
BAGGIO, G., u. SEIDEL, D.
Clin. Chem., 23, 7, 1296 - 1300, 1977
Improved assessment of plasma ...

- [39] NIKKILÄ, E.
Scand. J. clin. Lab. Invest., 5, 1953, suppl. 8

- [40] NOBLE, R. P.
Lipid Res., 9, 693 - 700, 1968
Electrophoretic separation of plasma lipoproteins
in agarose gel

- [41] OPPERK, D., SCOLA, R., MORGENSTERN, W.,
STOCKMANN, G., NÜSSEL, E., u. KÜBLER, W.
Z. Kardiol. 68, 369 - 374, 1979
Beziehungen von "Risikofaktoren" der Arteriosklerose
zum Schweregrad der angiographisch nachweisbaren
Koronarsklerose

- [42] POMETTA, D., MICHELI, H., JORNOT, C., u. SCHERRER, J.
Schweiz. med. Wschr., 108, 48, 1888 - 1891, 1978
HDL-choléstérol abaissé chez les proches parents ...

- [43] POWELL, R. C.
Indiana State Med. Assoc., 71, 6, 551 - 553,
Indianapolis 1978
HDL-cholesterol and atherosclerosis

- [44] RECKLESS, J. P. D., BETTERIDGE, D. J., WU, P.,
PAYNE, E., u. GALTON, D. J.
Br. Med. J., 1, 6117, 883 - 886, 1978
High-density and low-density lipoproteins and
prevalence of vascular disease in diabetes mellitus

- [45] RICK, W.
Springer-Verl., 1977
Klinische Chemie und Mikroskopie

- [46] RÖNNEMAA, T., LEHTONEN, A., TAMMI, M.,
VIHERSAARI, T., u. VIIKARI, J.
Lancet, 2, 8102, London Dec. 1978, 1261 - 62
Running, HDL-cholesterol and atherosclerosis

- [47] ROTSZTAIN, A.
Circulation, 57, 1032, 1978
Risk factors and HDL

- [48] SACHS, L.
Springer-Verl., 4. Aufl., 1974
Angewandte Statistik

- [49] SCANU, A. M.
Ann. Clin. Lab. Sci., 8, 2, 79 - 83, 1978
Plasma lipoproteins and coronary heart disease

- [50] SCOTT, D. W.
J. Chronic Dis., 3, 5, 337 - 345, 1978
Plasma lipids as collateral risk factors in
coronary artery disease

- [51] SEIDEL, D.
Lebensversicherungsmedizin, 31, 147 - 151, 1979
Die Lipide des Plasmas
- [52] SEIDEL, D., WIELAND, H.; u. RUPPERT, C.
Clin. Chem., 19, 7, 737 - 739, 1973
Improved techniques for assessment of plasma
lipoprotein patterns
- [53] STEIN, O., VANDERHOCK, J., u. STEIN, Y.
Biochem. Biophys. Acta, 431, 347, 1976
Cholesterol content and sterol synthesis in
human fibroblasts and rat aortic smooth muscle
cells ...
- [54] STEIN, Y.
Lancet, 2, 808, 1977
The future in lipid diseases
- [55] THELLE, D. et al.
Acta Med. Scand., 200, 107 - 118, 1976
The Tromsø heart study
- [56] THOMPSON, P., u. BORTZ, W. M.
J. Am. Geriatr. Soc., 26, 10, 440 - 2, 1978
Significance of high-density lipoprotein
cholesterol
- [57] VAISRUB, S.
Jama, 238, 23, 2531 - 32, 1977
Highs and lows in lipoprotein cholesterol

- [58] WALKER, A. R., u. WALKER, B. F.
Br. Med. J., 2, 6148, 1336 - 7, 1978
High-density lipoprotein cholesterol in African
children and adults in a population free of
coronary heart disease

- [59] WIELAND, H., u. SEIDEL, D.
Innere Medizin, 5, 7, 290 - 300, 1978
Fortschritte in der Analytik des Lipoproteinmusters

- [60] YATSU, F. M.
Adv. Neurol., 16, 36, 39 - 43, 1977
Atherosclerosis - Metabolic aspects

- [61] ZIMMER, F., RIEBELING, V., BENKE, B.,
SCHUSTER, J., u. ROSKAMM, H.
Z. Kardiol., 69, 149 - 153, 1980
Das LDL-HDL-Verhältnis bei Patienten mit
Koronarsklerose

Mein besonderer Dank gilt den Professoren B. May und J. P. Barmeyer für ihre wertvolle Hilfe bei der Bearbeitung des Themas, sowie Herrn Dr. Straub, der mich v. a. bei der Organisation des klinischen Untersuchungsablaufes unterstützte.

Ferner danke ich den medizinisch-technischen Assistentinnen des Speziallabors von Prof. May und nicht zuletzt auch den Stationsärzten und dem Pflegepersonal der Stationen M 14 und M 15 (Bergmannsheil Bochum) für ihre freundliche Unterstützung bei der Zusammenstellung der Patientenkollektive.

Lebenslauf

Name:	Schmidt
Vorname:	Gabriele
26. 9. 1956	Geburt in Wetter/Ruhr
April 1963	Einschulung in die Kath. Volksschule Wetter/Ruhr
Dezember 1966	
- Juni 1975	Besuch des Städt. Gymnasiums Wetter (neusprachlicher Zweig)
3. 6. 1975	Reifeprüfung
26. 9. 1975	Beginn des Medizinstudiums an der Universität Bochum
31. 8. 1977	Ärztliche Vorprüfung
WS 77/78	Wechsel zur RWTH Aachen
SS 78	Fortführung des Studiums an der Universität Bochum
31. 8. 1978	1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
22. 8. 1980	2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
16. 10. 1981	3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
11. 11. 1981	Approbation als Ärztin

